

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1929

N° 21

ÉTUDE
DE
L'ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL
CHEZ LE CHEVAL

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1929

PAR

André, Louis, Victor RIPART

Né à VITTEL (Vosges), le 27 Septembre 1905

JURY { *Président* : M. RATHERY, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET } Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
 { M. ROBIN }

PARIS

LES ATELIERS D'IMPRESSIONS LOUIS SEVE

20, Rue Charcot, 20

1929

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1929

N°

21

ÉTUDE
DE
L'ACTION DU NOVARSENOENZOL
CHEZ LE CHEVAL

THESE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1929

PAR

André, Louis, Victor RIPART

Né à VITTEL (Vosges), le 27 Septembre 1905

JURY { *Président* : M. RATHERY, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET } Professeurs à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort
 { M. ROBIN }

PARIS
LES ATELIERS D'IMPRESSIONS LOUIS SÈVE
20, Rue Charcot, 20

1929

Personnel Enseignant de l'École Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires :

MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires
P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique & Chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnas- siers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique...	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	DECHAMBRE & HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE



AGRÉGÉS

MM. LESBOUYRIES - VERGE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER - LESBOUYRIES - MONVOISIN - MOUSSU (R.) - VERGE

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A Monsieur le Professeur L. PANISSET
de l'École d'Alfort

Auditeur au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique
Chevalier de la Légion d'Honneur

C'est un devoir pour nous d'ins-
crire votre nom à la première page
de notre thèse, vous avez inspiré
nos recherches et sans vos conseils
et votre appui nous n'aurions pu
les mener à bien.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552014_0032

A MES PARENTS

Témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A MA FIANCÉE

A TOUTE MA FAMILLE

MEIS ET AMICIS

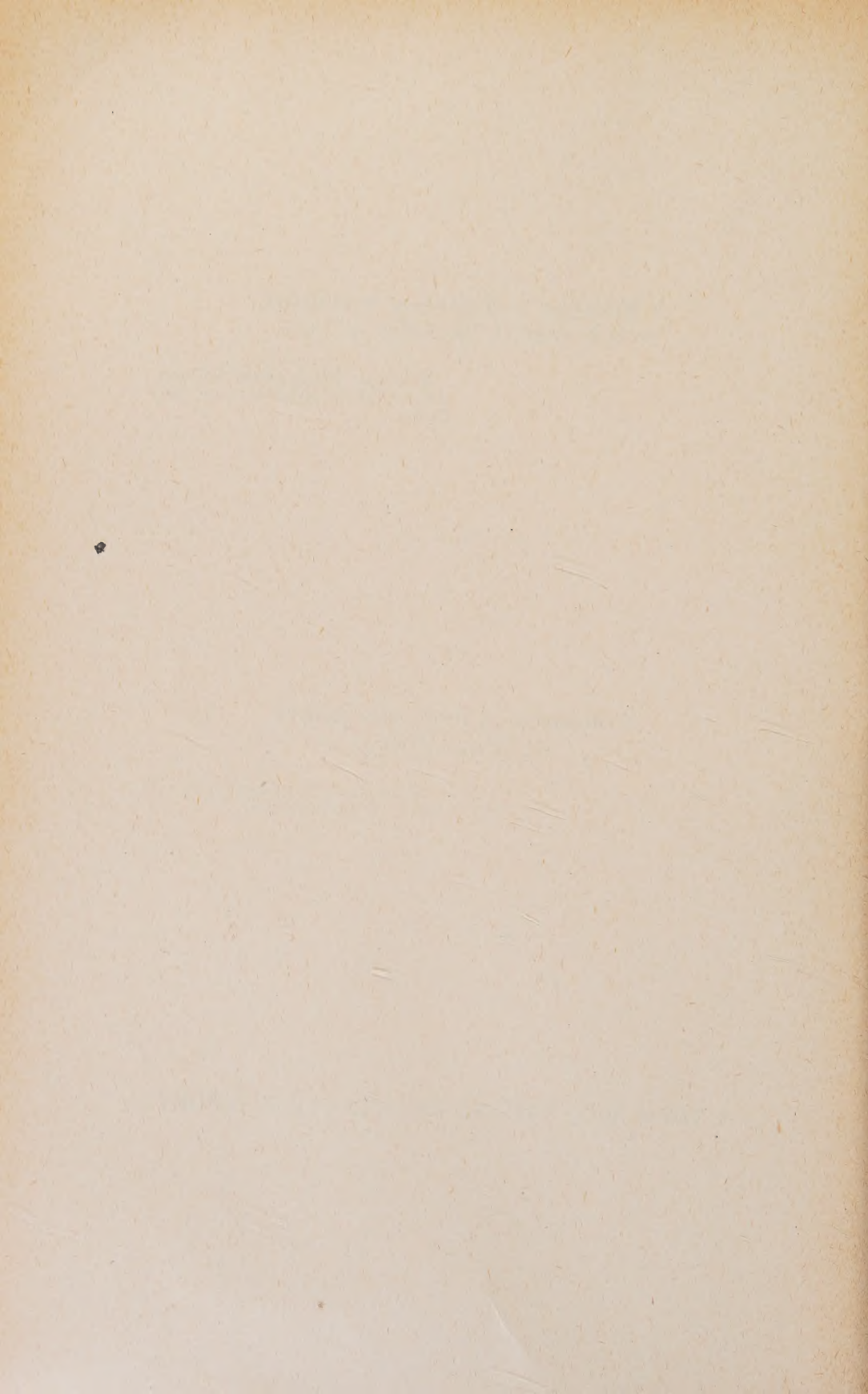
A Monsieur le Professeur RATHERY
de la Faculté de Médecine de Paris

qui nous fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur ROBIN
de l'École d'Alfort

Témoignage respectueux de
notre reconnaissance.

A TOUS MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT



THÈSE VÉTÉRINAIRE

ÉTUDE

de

L'Action du Novarsenobenzol chez le Cheval

par A. RIPART

INTRODUCTION

Pratiquée depuis la plus haute antiquité, la médication arsenicale, n'était plus guère employée, avant l'ère dans laquelle nous sommes entrés il y a une vingtaine d'années, que sous forme de liqueur de Fowler, en médecine humaine et d'anhydride arsénieux en médecine vétérinaire.

La découverte des composés organiques de l'arsenic a donné un regain d'actualité à cette médication. La préparation et l'emploi du cacodylate de soude, du trypoxyl, ont marqué les premières étapes dans la recherche et la découverte de composés plus complexes, comme l'arsacétine, l'hectine, l'arsenophénylglycine, l'arsenobenzol et le novarsenobenzol.

L'anilarsinate de sodium, ou trypoxyl, découvert par Béchamp, en 1863, est peu toxique, il l'est quarante fois moins que la liqueur de Fowler. D'abord employé dans la maladie du sommeil, il a été utilisé dans le traitement de la syphilis ; les recherches faites avec la spirillose des poules ont montré la valeur du trypoxyl comme agent de traitement des spirochètoses. Il convient pour le traitement de toutes les dermatoses chroniques (psoriasis, lichen, etc...) ; l'anémie, la chlorose, la maladie de Basedow, la neurasthénie, la chorée, la malaria, etc..., ont été traitées par le trypoxyl avec succès, les trypanosomoses sont justiciables de son emploi, tout particulièrement la dourine.

L'arsacétine, sel sodique de l'acide acétylaminophényl-arsinique a été étudié par Ehrlich (1907). Cette préparation a paru plus active à l'égard des trypanosomes que le trypoxyl, mais elle offre les mêmes inconvénients. Son emploi dans le traitement de la syphilis n'a pas survécu à l'usage qui en a été fait durant quelques années.

L'hectine ou benzo-sulfone-para-aminophényl-arsinate de soude a été introduit dans la thérapeutique par Balzer et Mouneyrat (1910). L'hectine est peu toxique, bien tolérée par les tissus, elle a été employée dans le traitement abortif de la syphilis.

A côté de ces produits, il convient de citer encore l'arsénophénylglycine, préconisée pour le traitement de la dourine et qui a été expérimentée dans la syphilis, sur 140 malades, par Alt, sans qu'on ait observé de troubles du côté des yeux ni du côté des reins.

C'est en partant du trypoxyl, qu'Ehrlich est arrivé à l'arsénobenzol.

Il n'est point inutile, en abordant l'étude de l'arsénobenzol, de marquer l'importance de ce produit dans l'histoire de la thérapeutique. Une explosion de publicité et l'enthousiasme de certains médecins ont présenté la découverte du « 606 » comme une chose aussi extraordinaire qu'imprévue.

Ce qu'il y a de très important dans la découverte de l'arsénobenzol (dioxydiamido-arsénobenzol), c'est moins la réalisation d'une idée qui avait déjà donné des résultats heureux que son application victorieuse au traitement de la syphilis. Ce qui appartient en propre à Ehrlich et Hata, c'est la mise au point d'un procédé thérapeutique permettant, au moins en principe, de guérir des accidents d'ordre infectieux avec une seule injection d'un médicament chimique.

L'idée de stériliser l'organisme est née, on peut le dire, avec la connaissance des microbes pathogènes et des antiseptiques, mais elle n'a pu être réalisée qu'avec la découverte du « 606 ».

Le novarsénobenzol, ses applications dans le traitement des maladies du cheval. — L'arsénobenzol, puis bientôt le novarsénobenzol sont entrés d'emblée dans la thérapeutique des maladies des animaux. Le novarsénobenzol fut largement utilisé, en effet, dans différentes affections du cheval ; il s'est révélé comme un véritable spécifique de la pneumonie infectieuse, il donne d'excellents résultats dans le traitement des affections typhoïdes et DARROU vient d'en apporter de nouvelles preuves ; son

emploi est d'un grand intérêt dans le traitement de la lymphangite épizootique, de la pneumonie franche, de la sporotrichose. Il donne aussi de bons résultats, utilisé en poudre, sur les plaies bourgeonnantes faisant suite aux abcès dans les lymphangites ; employé en pommade à 1 p. 40, il se comporte comme un topique spécifique des plaies d'été.

Le Novarsénobenzol a été employé avec avantage aussi dans la piroplassmose et l'anaplasmose des bovins. Dans certains cas graves de papillomatose chez ces derniers, où on a eu parfois à se louer de ses bons effets. Au début de la maladie des chiens, à la période septicémique, le novarsénobenzol est capable de faire avorter l'évolution de l'affection.

Les résultats obtenus permettent de penser que le novarsénobenzol est susceptible de trouver de nouvelles applications dans la thérapeutique d'autres affections septicémiques ou parasitaires des animaux.

La prétendue sensibilité exceptionnelle du cheval à l'action du novarsénobenzol. — Pourtant le vétérinaire n'a pas encore accordé à cette médication, en particulier chez le cheval, toute la faveur qu'elle mérite. La raison de cette réserve est liée, sans doute, aux accidents qui ont été signalés au début de son emploi. Les premiers essais ont pu laisser croire que le cheval était plus particulièrement exposé à des accidents immédiats consécutifs à l'injection intraveineuse du Novarsénobenzol. DESCAZEUX a décrit les crises qualifiées de nitritoïdes qui survenaient lors de l'emploi du Novarsénobenzol.

Quoique généralement sans gravité, n'ayant jamais entraîné la mort d'un cheval traité, les manifestations provoquées n'en étaient pas moins alarmantes et elles ne pouvaient manquer d'inquiéter aussi bien le vétérinaire non prévenu que le propriétaire des animaux traités.

Récemment, DARROU qui a conquis une grande autorité dans la pratique de l'emploi du Novarsénobenzol chez le cheval dit à ce sujet : « Toute une suspicion s'attache à ces produits, en raison surtout des troubles toxiques ou congestifs qui accompagnaient parfois de mauvaises séries de préparation. Ces accidents ne sont plus à redouter aujourd'hui et nous n'avons jamais plus observé les crises signalées autrefois à l'occasion de l'emploi de ce produit dans les lymphangites contagieuses. Peut-être est-ce là une des principales causes du peu de succès de cette médication ; peut-être aussi les expériences faites ont-elles porté sur des cas trop isolés pour entraîner les convic-

tions ». Il est digne de remarque, que dans des recherches poursuivies peu de temps après les premiers essais chez le cheval, la même sensibilité ne parut pas exister chez les autres espèces notamment le chien. (L. PANISSET et J. VERGE), mais sans doute s'agissait-il déjà d'un produit plus pur. Cette discordance flagrante, et rassurante, entre les résultats obtenus chez deux espèces différentes pouvait faire douter de la gravité et de la fréquence des accidents signalés chez le cheval et laisser croire qu'il s'agissait beaucoup plus d'un progrès réalisé dans la pureté du produit plutôt que d'une résistance particulière du chien ou d'une sensibilité exceptionnelle du cheval. Par ailleurs, l'usage journalier du médicament chez le cheval témoignait du caractère exceptionnel des accidents.

Au cours d'une épizootie récente de typhoïde, DARROU de qui nous avons déjà invoqué l'autorité en matière de thérapie par le novarsénobenzène, notamment dans le traitement des affections typhoïdes, écrit encore : « Il n'existe pas d'accidents consécutifs à l'injection, aucune toxicité anormale du produit n'est à redouter, aucun phénomène congestif n'est à craindre, les essais sévères de tolérance pratiqués à l'heure actuelle par les chimistes, mettent à l'abri, avec certitude, de ces accidents rappelant les crises nitritoïdes signalées, en 1920, par DESCAZEUX et par nous-même, lors de nos essais du médicament dans les lymphangites contagieuses... Enfin, la susceptibilité individuelle à l'égard du médicament ne paraît jouer aucun rôle ; immédiatement après l'injection, le cheval marque un peu d'inquiétude, gratte le sol un instant, se couche quelquefois, mais il n'y a à redouter aucune réaction durable, tout est rentré dans l'ordre en un quart d'heure généralement ».

Si l'industrie n'est encore pas arrivée à livrer le Novarsénobenzol sous forme d'un composé chimiquement défini, elle n'en a suivi qu'avec plus d'intérêt sa mise au point, pour éliminer tous les facteurs de toxicité. Elle s'impose parallèlement aux perfectionnements de ses fabrications, un contrôle incessant de la pureté chimique et de l'innocuité du produit ; depuis longtemps la dose toxique du Novarsénobenzol s'est abaissée à un taux tel que le médicament peut être employé sans danger.

Rappelons à ce sujet, qu'au début, ERLICH pour établir cette toxicité se servait de souris. LAUNOY lui préféra le lapin et fixa le coefficient toxique auquel devaient répondre les fabrications à 0,20, c'est-à-dire que l'injection de 0 gr. 20 en solution à 10 p. 100 dans l'eau distillée, par kilogramme et par voie vei-

neuse, poussée lentement chez un lapin mâle de 2 kilogrammes exempt de toute maladie (1), ne devait pas être suivie de mort rapide. Sept jours après l'expertise, trois des quatre lapins inoculés dans ces conditions devaient être encore vivants. Le perfectionnement de la fabrication permet, après quelques années, de porter le coefficient de toxicité à 0,30.

La sévérité de l'épreuve apparaît si l'on veut bien noter, dès maintenant, que la dose thérapeutique de Novarsénobenzol est 0,02 par kilogramme, alors que le lapin d'épreuve doit résister à une dose de 0,30.

En présence de ces données, nous avons voulu apporter de nouvelles preuves de l'innocuité du Novarsénobenzol pour le cheval et réduire à néant, par l'expérimentation, les objections qui peuvent être opposées à son emploi.

Au début de ce travail, nous avons la satisfaction de dire que nos expériences ont confirmé complètement nos prévisions et que le Novarsénobenzol employé chez le cheval à des doses massives et répétées, très éloignées de la dose thérapeutique s'est montré d'une innocuité absolue. Nous n'avons jamais vu d'accidents fâcheux, ni même observé le moindre incident.

Nous avons effectué ces recherches au laboratoire de M. le Professeur PANISSET. C'est un devoir pour nous de remercier notre maître de nous avoir inspiré ce travail et de nous avoir guidé pour son exécution. Il a mis à notre disposition les ressources matérielles qui nous étaient indispensables, et n'a cessé de nous prodiguer les conseils sans lesquels il ne nous aurait pas été possible de mener à bonne fin cette contribution à l'étude de l'un des moyens les plus actifs de la thérapeutique moderne.

(1) Les lapins atteints de coccidiose hépatique ou intestinale se montrent d'une sensibilité exceptionnelle aux injections de Novarsénobenzol.

De l'Injection intraveineuse du Novarsénobenzol au Cheval TECHNIQUE DE L'INJECTION

Le Novarsénobenzol est très soluble dans l'eau distillée ou dans la solution physiologique de chlorure de sodium.

La solution employée pour l'injection intraveineuse peut être relativement concentrée sans inconvénient et avec avantage pour diminuer son volume. Nous nous sommes servi d'une solution à 1 p. 5 dans l'eau bi-distillée pour diminuer son volume. La solution de Novarsénobenzol s'altère vite à l'air, elle doit toujours être préparée au moment de l'emploi. Le produit d'ailleurs, ne devant jamais rester au contact de l'air, est livré en ampoules scellées sous le vide et contenant la quantité nécessaire à une injection.

Introduite dans le tissu conjonctif, la solution de Novarsénobenzol exerce une action irritante telle que le médicament ne peut être administré que par inoculation intraveineuse. Lors de cette inoculation, on doit veiller à ne pas souiller le tissu conjonctif sous peine de voir survenir des phénomènes locaux, sinon graves, du moins ennuyeux.

Il est arrivé chez nos animaux, parfois indociles, que quelques gouttes de la solution à injecter passent dans le tissu conjonctif périveineux. Pourtant, au cours de l'injection, lorsque l'aiguille sort de la veine, on en est averti par la force que l'on est obligé d'imprimer au piston pour chasser le liquide de la seringue. Les phénomènes qui surviennent lorsque du liquide a été déposé dans le tissu conjonctif, se traduisent par une périphlébite de la jugulaire avec un empâtement chaud et assez douloureux de la région. Malgré tout, la veine reste perméable et peut encore servir à des injections ultérieures. Celles-ci peuvent être rendues un peu difficiles à cause de la sensibilité de la région sur laquelle on doit intervenir.

Nous avons provoqué et observé nous-même un accident de périphlébite lors de nos essais (voir l'observation du cheval marocain). Une partie assez importante du produit avait fusé dans le conjonctif périveineux provoquant rapidement un

œdème très marqué de la gouttière jugulaire. Cet œdème est descendu en vingt-quatre heures le long de la partie inférieure de l'encolure pour gagner le lendemain la région de l'ars et le conjonctif sous-cutané de l'avant-bras.

En dépit de l'emploi de solutions concentrées à 1 p. 5, de la quantité totale du produit, elle a atteint 53 gr. en un mois, malgré des injections pratiquées toujours dans la même jugulaire, chez un même cheval, nous n'avons jamais observé ni phlébite, ni thrombose.

Il nous paraît nécessaire de préciser la technique de l'injection intraveineuse, pour éviter le retour de pareils incidents. La technique que nous avons adoptée est simple, elle nous a toujours donné d'excellents résultats.

On aura recours à des solutions concentrées qui rendent l'injection plus facile en réduisant le volume à injecter. On se servira d'un fin trocart (1 mm. 1/2 de diamètre), long de 5 à 6 centimètres. Le trocart doit être préféré à l'aiguille, celle-ci sous l'influence des mouvements de réaction du cheval, pourrait, pendant l'injection, perforer la jugulaire de part en part et porter la solution au delà de la veine. De plus, en raison de la longueur généralement réduite des aiguilles courantes, il se pourrait encore que l'aiguille peu profondément implantée dans la veine en sortit trop facilement.

Les précautions à prendre sont celles de toutes les injections intraveineuses, en observant une asepsie aussi rigoureuse que possible. On pratiquera l'hémostase simplement avec deux doigts faisant pression au niveau de la veine jugulaire et, sans incision préalable de la peau, on enfoncera le trocart de bas en haut le plus profondément possible dans la veine.

Pour donner plus de sécurité, un petit tube de caoutchouc réunira le trocart à la seringue et l'injection pourra être poussée aussi lentement qu'on le voudra. L'emploi du raccord de caoutchouc n'est pas indispensable, nous ne nous en sommes servi que rarement, la seringue peut être adaptée directement à la canule du trocart.

Après l'injection, de façon à éviter l'issue de la solution sous la peau, lors du retrait de la canule, on laissera celle-ci en place pendant quelques instants en provoquant l'écoulement de quelques centimètres cubes de sang qui entraîneront la petite quantité de solution qui peut rester dans la canule ; celle-ci sera ensuite retirée en appliquant les doigts au niveau de la veine de façon à éviter le décollement du tissu conjonctif.

Le trocart sera introduit de bas en haut dans la jugulaire, à l'encontre du courant sanguin, on évite ainsi l'aspiration produite par le courant sanguin ; on peut régler la vitesse de l'injection, bien qu'à la vérité, nos chevaux n'aient pas paru incommodés par une injection même poussée rapidement.

Cependant, l'aspiration par la canule, pouvant entraîner la pénétration toujours redoutable d'une certaine quantité d'air dans la jugulaire, devra être évitée autant que possible. Rappelons à ce propos que JUNG et AUGER ont étudié récemment le mécanisme des accidents mortels survenus au cours d'interventions chirurgicales ou expérimentales, par pénétration de l'air dans les vaisseaux. L'air provoquerait une certaine distension du ventricule droit en paralysant les systoles. De plus, l'air pourrait passer au cœur gauche par l'intermédiaire du poumon et provoquer des embolies gazeuses des coronaires entraînant la fibrillation ; la mort surviendrait dans tous les cas par oblitération gazeuse des vaisseaux du cœur. Il ne faut cependant pas donner une trop grande importance à la pénétration de l'air, puisque pour tuer un chien, il faut lui injecter au moins 100 cc. d'air dans la jugulaire.

En cas de fautes de technique, d'injections manquées sur un sujet indocile, nous avons vu qu'il apparaissait vite un œdème chaud et douloureux de la région, que celui-ci pouvait descendre très bas et arriver jusqu'à l'avant-bras, en provoquant une gêne mécanique assez importante. Nous avons observé aussi, dans les mêmes circonstances, une légère mortification de la peau. Ces lésions sans gravité pourraient, peut-être, sans inconvénient, être abandonnées à elles-mêmes, il est cependant préférable d'instituer un traitement d'ailleurs simple.

On a recommandé dans le cas d'une injection intraveineuse mal pratiquée et, en particulier quand il s'agit de Novarséno-benzol, de faire immédiatement une injection hypodermique, de chaque côté du point de pénétration de l'aiguille, d'un centimètre cube d'hyposulfite de soude, en solution à 10 p. 100, puis d'appliquer des compresses d'eau très chaude. Les compresses d'eau très chaude nous ont donné de bons résultats, elles favorisent la disparition des œdèmes et préviennent les phénomènes nécrotiques parfois enregistrés. Mais, le plus souvent, les accidents vont vers la résolution sans traitement. Une heure après l'application du traitement, il y a disparition complète de l'engorgement et de la douleur. Ces mêmes soins peuvent être donnés de la même façon chez nos animaux, des complications pourraient être ainsi évitées.

III

SUITES DE L'INJECTION

Malgré l'emploi de doses importantes de Novarsénobenzol, 1 à 2 centigrammes par kilog., et malgré la concentration de la solution injectée (solution faite à 1 p. 5 dans l'eau distillée), nous n'avons au cours des injections, remarqué aucun phénomène particulier. Nos chevaux n'ont jamais paru incommodés.

Pendant les instants qui suivent l'injection, nous avons pu observer parfois une légère inquiétude, des mâchonnements, des baillements, des trépignements, l'animal effectue des mouvements de la tête, comme pour se débarrasser d'insectes qui seraient dans les oreilles.

Tous ces signes ne sont pas observés lors de chaque injection, souvent même, en dépit de toute notre attention, aucun d'eux n'a pu être décelé. Lorsque quelques troubles ont été notés, ils se sont toujours manifestés d'une façon discrète, à tel point que l'on peut être en droit de se demander s'ils sont vraiment la conséquence de l'injection. C'est assez dire que les phénomènes dont nous avons été témoin, dans nos expériences, sont totalement différents de ceux observés par DESCAZEAX. Il est bien certain que le produit dont nous nous sommes servis était plus pur que le sien.

Les premiers travaux sur l'emploi du Novarsénobenzol chez le cheval. Les accidents et leur prévention. — DESCAZEAX, en effet, a pu assister à des accidents consécutifs, aux injections de Novarsénobenzol. Il a décrit avec de nombreux détails, les crises nitritoïdes avec leurs périodes de début, d'état et de détente.

En médecine humaine, on a observé aussi et depuis longtemps, les accidents anaphylactiques des arsénobenzènes ; c'est ainsi que RAVAUT et WEISSENBACH (1911), ont été des premiers à signaler des accidents qu'ils ont rapprochés des phénomènes de choc anaphylactique.

Comme dans le choc anaphylactique, ils ont observé un début brusque, un tableau clinique impressionnant avec dyspnée, vomissements, phénomènes circulatoires périphériques.

WEGHSELMANN (1912), de même que IWASCHENZÖW (1912), considèrent les éruptions salvarsaniques comme d'allure clinique anaphylactoïde. Contre de telles hypothèses, on objecta à cette époque que l'anaphylaxie ne se produisait qu'avec les substances colloïdes et albuminoïdes ; mais depuis BESREDKA et DANYSZ (1917), ont montré que les substances cristalloïdes peuvent aussi provoquer des phénomènes anaphylactiques.

« Tout en étant des produits obtenus par synthèse, et d'une composition chimique définie, les arsénobenzènes possèdent toutes les propriétés physiologiques des albuminoïdes et provoquent dans les organismes, exactement les mêmes réactions que les antigènes protéiques. Ainsi les arsénobenzènes injectés dans les veines à certaines doses, ne donnent aucune réaction apparente à la première injection et provoquent une crise anaphylactique à la seconde » (Danysz).

Devant des faits d'une notion aussi universellement répandue, nous nous sommes efforcé de trouver chez nos sujets, des manifestations vraiment nettes et bien établies pouvant se rapporter en quelque sorte à ces phénomènes d'anaphylaxie ou de choc nitritoïde. Mais les signes que nous avons vus par nous-même sont trop insignifiants et surtout trop inconstants pour qu'on puisse les qualifier de crises.

Nous devons conclure que l'injection d'arsénobenzène ne provoque que de bien faibles manifestations, lesquelles passent en général inaperçues. On n'aura donc pas à craindre les accidents consécutifs à l'intervention, et l'on pourra employer le produit sans aucune sorte d'appréhension. Cependant, en présence d'animaux particulièrement sensibles, pour une cause individuelle quelconque, il se pourrait peut-être, malgré tout, qu'on provoquât à un moment donné l'apparition de phénomènes que nous n'avons pu observer nous-même. C'est en raison de cette éventualité que nous avons cru devoir rappeler ici la prévention de ces accidents.

En ce qui concerne l'intoxication lente par l'arsenic, nous dirons qu'il faut de très fortes doses administrées pendant un certain temps pour l'observer. Avec les doses de Novarsénobenzol, pourtant élevées (soit plus de 50 grammes en deux semaines), que nous avons utilisées, nous ne l'avons pas provoquée. Il est bien certain qu'avec des doses thérapeutiques,

on ne verra jamais les signes de l'intoxication lente, l'amaigrissement progressif et l'apparition d'une teinte subictérique des muqueuses.

Quant aux crises nitritoïdes qui, comme nous le savons se rapprochent des accidents anaphylactiques, il serait possible de les combattre à l'aide des injections vaccinales conseillées chez l'homme par DANYSZ notamment. Dix minutes avant l'injection thérapeutique, on injectera une dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 25 du produit.

En utilisant cette technique sans succès, DESCAZEUX avait déjà apporté la preuve que les accidents observés chez ses chevaux d'expériences n'étaient pas de même nature que les véritables crises nitritoïdes.

L'emploi d'une solution diluée ne donne pas de meilleurs résultats. Il serait peut-être préférable de prolonger la durée de l'injection. Se basant sur la théorie anaphylactique, on a pensé que, en poussant l'injection très lentement, l'organisme aurait le temps de produire les lysines nécessaires à la solubilisation du précipité arsenical. DESCAZEUX dit à ce sujet : « Nous avons essayé à maintes reprises de pousser l'injection le plus lentement possible en utilisant une quantité plus considérable de dissolvant, nous avons pu faire l'injection en quinze ou vingt minutes. Sur nos chevaux, ce moyen n'a pas évité l'apparition des crises nitritoïdes ; la crise était retardée, mais apparaissait cinq ou dix minutes après l'injection totale. »

A propos des injections d'adrénaline, DESCAZEUX dit encore : « L'adrénaline a paru agir dans tous les cas d'une façon très efficace pour atténuer les crises. Nous avons utilisé la rénaleptine (adrénaline synthétique), en injections intraveineuses, à la dose de 5 millimètres cubes, soit préventivement, soit après l'injection de novarsénobenzol. Le médicament agit, dans tous les cas, d'une façon très efficace, s'il n'empêche pas les crises d'une façon complète, il les atténue considérablement en faisant disparaître les symptômes les plus alarmants. Il semble qu'il soit préférable d'utiliser la rénaleptine préventivement trois à cinq minutes avant l'injection de Novarsénobenzol. Les crises se produisent dans les limites habituelles, mais il n'y a plus de chutes brusquées ; les efforts expulsifs sont moins violents, la dyspnée n'est pas aussi intense, les phénomènes congestifs moins accentués, seule la sudation est augmentée dans des proportions considérables, le malade est mouillé entièrement comme s'il sortait d'un bain.

L'adrénaline agit dans tous les cas, nous n'avons jamais constaté de défaillance ».

Certains ont pensé que les crises nitritoïdes étaient sous la dépendance d'une hypoalcalinité sanguine et ont utilisé les injections alcalines préconisées par SICARD chez l'homme. DESCAZEUX dit encore à ce sujet : « Nous avons injecté préventivement 2 et 3 grammes de carbonate de soude pur, en solution, dans 300 cent. cubes d'eau physiologique stérilisée, d'après la technique indiquée en laissant la solution alcaline séjourner le moins longtemps possible dans le corps en verre de la seringue. L'injection de Novarsénobenzol était faite aussitôt après.

« Sur une série de nos malades, les injections alcalines ont supprimé complètement les crises ; à part quelques signes d'abattement et une sudation passagère, on n'observait aucun autre symptôme. Les injections alcalines paraissaient être le procédé de choix, lorsque tout d'un coup, un de nos malades a présenté la plus forte et la plus longue des crises nitritoïdes à laquelle il nous a été donné d'assister, avec des symptômes de vasodilatation et d'hémophilie d'une intensité inouïe, une contusion des lèvres amena une hémorragie en nappe très abondante ; une plaie ancienne du paturon, en voie de cicatrisation, devint violacée et laissait sourdre des gouttes de sang sur toute sa surface ; la crise dura plus de 45 minutes, avec les symptômes les plus alarmants ».

Nous avons tenu à reproduire ces lignes pour bien montrer que si dans certains cas, les injections alcalines paraissent agir d'une façon remarquable en supprimant la crise, dans d'autres circonstances cependant, les dangers de celle-ci ne sont pas conjurés.

DARROU qui a utilisé également le Novarsénobenzol sur de nombreux animaux, avait l'habitude pour éviter les accidents d'intoxication possibles, de donner, dans l'intervalle des injections, du bicarbonate de soude à hautes doses, soit par exemple 50 grammes par jour. Sur quelques-uns de ses malades, les crises étaient atténuées. Le bicarbonate de soude devait sans doute agir préventivement à la façon des injections alcalines, mais comme celles-ci, il n'empêchait pas les crises sur tous les malades.

Enfin, DESCAZEUX qui a étudié cette prophylaxie nous donne comme indication intéressante, la méthode des injections fractionnées et répétées. Au lieu de faire d'emblée une injection

de 3 à 4 grammes de novarsénobenzène, il donne le médicament en deux fois, d'abord à des intervalles éloignés, puis en rapprochant les injections. C'est ainsi qu'une dose de 3 grammes susceptible de provoquer une crise grave, administrée en deux fois, à une heure d'intervalle, donne lieu à deux crises atténuées et même imperceptibles. De cette façon, la deuxième crise ne s'ajoute pas à la première et l'on obtient deux crises larvées. Dans ces conditions, dit-il, l'emploi du novarsénobenzol ne comporte aucun inconvénient et l'efficacité du médicament est certaine.

Action du novarsénobenzol sur le foie

Il a été bien montré que l'arsenic présente une affinité particulière pour certains organes et qu'en particulier le foie est le lieu d'élection où on le retrouve en grande quantité. Nous ne pouvons passer sous silence les accidents d'ictère, qui ont été signalés par les médecins et aussi par DESCATZEAUX dans ses travaux sur le cheval. C'est ainsi qu'un cheval traité par lui, auquel il avait administré en deux mois et demi, 36 grammes de Novarsénobenzol a présenté à la suite de ce traitement, une teinte ictérique des muqueuses, une inappétence presque complète, des symptômes d'entérite avec une odeur nauséabonde des excréments due à l'insuffisance hépatique, une urine très colorée. Ces symptômes, dit-il, ont disparu en huit jours par la cessation du traitement et l'administration de diurétiques.

Intégrité de la fonction chromagogue du foie

Convaincu par les essais que nous avons faits de la remarquable innocuité, pour le cheval, du Novarsénobenzol, il nous semble que les troubles signalés doivent être rapportés plutôt à l'état de la cellule hépatique qu'à une action propre du Novarsénobenzol.

Au cours de nos essais sur le cheval, un de nos sujets a été soumis, durant une quinzaine de jours, à des injections intra-veineuses répétées de Novarsénobenzol, à la dose d'un à deux centigr. par kilogramme de poids vif ; on a pu administrer, pendant cette période, 53 grammes du médicament.

Le sujet ainsi traité n'a jamais présenté aucun trouble qui put révéler l'existence d'une atteinte du foie ; pas d'ictère, pas plus que de sels ou de pigments biliaires dans les urines.

Pour nous renseigner sur l'intégrité de la cellule hépatique, nous avons interrogé (avec Maurice PANISSET), la propriété

(appelée fonction chromagogue), que possède le foie d'éliminer certaines substances colorantes. L'exploration est faite au moyen du rose bengale, selon une technique inspirée de celle de FIESINGER et WALTER.

L'épreuve au rose bengale faite avant, au cours ou à la fin du traitement, n'a révélé aucune altération de la fonction chromagogue ; la matière colorante a été éliminée aussitôt et selon le même rythme que chez les chevaux non traités.

Nous rapportons, comme type, l'une de nos observations :

Cheval, 510 kilogrammes, injection intraveineuse de 800 milligrammes de rose bengale.

Après 15 minutes, on trouve 12 milligr. de rose bengale par litre de sang.

Après 2 h. 30, on trouve 2 milligr. 4 de rose bengale par litre de sang.

Injections répétées de Novarsénobenzol, chaque dose de 6 à 9 gr. Le traitement est poursuivi, à intervalles irréguliers, durant une quinzaine de jours jusqu'à concurrence de l'administration de 51 gr. du produit.

Trois jours après la dernière injection, épreuve du rose bengale. Après 15 minutes, on trouve 12 milligr. de rose bengale par litre de sang.

Après une heure, on trouve 3 milligr. 7 de rose bengale par litre de sang.

Après 2 h. 30, on trouve 0 milligr. 9 de rose bengale par litre de sang.

Il apparaît que la fonction chromagogue du foie n'est pas changée chez le cheval soumis à un traitement intensif par notre composé amino-arsénoïque. L'absence de sels et de pigments biliaires dans l'urine témoigne encore que le foie supporte sans dommage des injections massives et répétées de ce composé.

Action du novarsénobenzol sur le rein

Quant au rein, cet organe chez le cheval ne semble, en aucune façon, être touché, malgré les doses importantes que nous venons de signaler. Pour donner un exemple : le même cheval de 500 kilogrammes ayant reçu en particulier deux injections de 9 grammes chacune en 48 heures, soit 18 grammes en tout dans ce court espace de temps, n'a pas présenté dans son urine, la moindre trace d'albumine.

Action du novarsénobenzol sur la peau

En dehors de la voie biliaire et de la voie urinaire, l'arsenic emprunte aussi comme mode d'élimination, la peau et les phanères cutanées, la sueur. Nous n'avons pas eu l'occasion de voir se manifester les éruptions papuleuses généralisées simulant la gale, que DESCATZEAUX a signalées avec des doses cependant de beaucoup inférieures aux nôtres. Nous n'avons, en outre, jamais observé d'œdème sur les animaux traités.

Action du novarsénobenzol sur les veines

En ce qui concerne les phlébites, nous avons vu dans un chapitre précédent, que les lésions veineuses observées au cours du traitement par le novarsénobenzol sont sous la dépendance d'une intervention maladroite. Le plus souvent, les lésions provoquées sont limitées à la production d'œdème, ni la thrombose, ni la phlébite n'apparaissent en général. La veine restera perméable alors qu'on observera seulement la périphlébite se traduisant par un empâtement chaud et douloureux de la gouttière jugulaire. Cet accident, nous l'avons vu est sans gravité.

Action du novarsénobenzol sur la température.

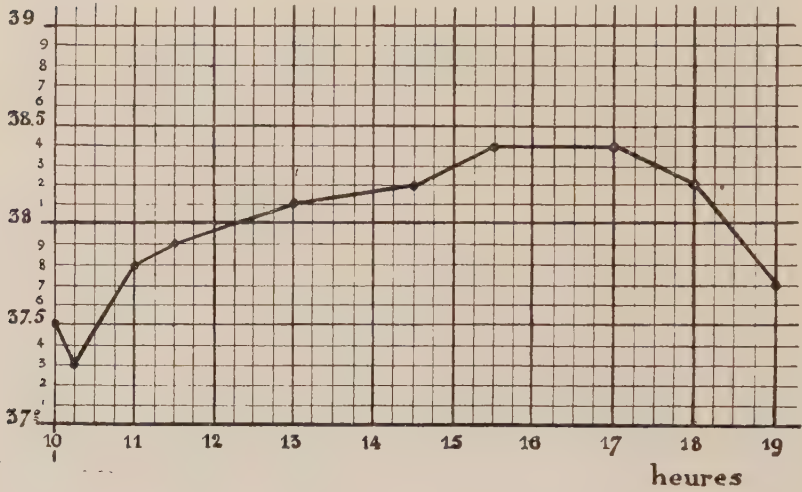
Le plus souvent, chez diverses espèces animales, le Novarsénobenzol tend à provoquer un abaissement de la température du corps. Chez le cheval, au moins dans les conditions de nos expériences, les choses vont différemment et l'on observe une élévation de la température.

Dès la première injection du produit à nos chevaux, nous avons constaté une hyperthermie parfois même importante, elle s'est manifestée après chaque injection. L'hyperthermie ainsi provoquée atteint son maximum vers la cinquième ou sixième heure, ensuite la température revient rapidement vers la normale.

Chez certains sujets, la température atteint 38° 5 et même 39°, chez d'autres, elle ne dépasse pas 38° et l'hyperthermie peut, dans certains cas, ne se manifester que par une élévation de quelques dixièmes de degré.

Dans le quart d'heure ou la demi-heure qui suit l'injection, nous avons vu souvent une hypothermie de quelques dixièmes

de degré. C'est une manifestation toute passagère et peu importante, la courbe en effet remonte très rapidement.



Type de réaction thermique importante consécutive à l'injection d'une dose de 5 grammes de novarsénobenzol.

ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL SUR L'ORGANISME

1^o Action Générale

Les propriétés de l'arsenic sur la nutrition générale sont bien connues, le traitement systématique ou prolongé par le Novarsénobenzol procure les mêmes avantages.

DESCAZEUX avait noté que les chevaux traités par lui avaient engraisé et augmenté de poids, que des sujets fatigués et amaigris étaient devenus méconnaissables après quinze jours de traitement tant leur état général s'était amélioré. Nous avons vu que malgré des doses importantes et répétées, nos chevaux ne se sont pas amaigris ; leur appétit, loin d'être diminué, s'est au contraire sérieusement accru, et il est probable qu'avec des rations plus importantes et de meilleure qualité, nous aurions assisté à une augmentation de poids.

Le produit agit certainement à la façon d'un tonique général, car nos sujets quoique déjà âgés ont présenté au bout de quelque temps une excitabilité plus marquée. De plus, l'aspect de la robe s'est trouvé sensiblement modifié avec un poil devenu lustré. La tête mieux portée et l'œil plus vif donnaient à la physionomie un air plus éveillé.

Le cheval se trouve certainement transformé quant à son allure générale et avec les manifestations d'une vigueur inaccoutumée, il présente toutes les apparences de la bonne santé.

2^o Action sur le sang

L'action du novarsénobenzol sur le sang est très importante. Nous avons appliqué à la recherche des changements survenus au milieu sanguin les procédés suivants :

Vitesse de sédimentation ; évaluation du taux globulaire, étude de la coagulation et des variations de la formule leucocytaire.

a) *Vitesse de sédimentation* :

Par le procédé que CÉSARI a exposé dans son travail sur la sédimentation spontanée du sang chez le cheval, nous avons noté chez les chevaux traités par le novarsénobenzol une modification profonde de la vitesse de sédimentation des globules. Le même procédé nous a permis de suivre les changements du taux globulaire.

Lorsque l'on reçoit du sang, à la sortie de la veine, dans un récipient contenant une quantité suffisante d'un sel anticoagu-

lant, la masse sanguine demeure liquide et les divers éléments qui la composent se sédimentent par ordre de densité. Les globules rouges tombent au fond du récipient, au-dessus d'eux se déposent les globules blancs qui constituent un anneau leucocytaire blanchâtre, le tout étant surmonté par la colonne de plasma. Il est donc d'une grande facilité, si l'on opère sur une masse de sang suffisante de mesurer rapidement la richesse du sang en hématies ; il est même possible, par ce procédé, d'avoir une idée assez exacte de la leucocytose en interprétant les caractères objectifs que présente l'anneau blanc leucocytaire.

Chez le cheval, les prises de sang à la jugulaire se font avec une extrême facilité et elles peuvent être répétées sans aucun inconvénient. La sédimentation spontanée du sang s'opère beaucoup plus vite que chez les autres espèces ; cette considération est encore pour inviter à pratiquer ce procédé d'examen. Sa technique est à la portée de tous, le matériel instrumental nécessaire consiste simplement en une seringue de dix centimètres cubes et en une éprouvette de verre cylindrique d'un diamètre de 7 millimètres environ.

Nous avons adopté comme sel anticoagulant, le fluorure de sodium indiqué par CÉSARI.

Le fluorure de sodium est employé en solution à 3 p. 100. On introduit 1 cc. de la solution de fluorure de sodium dans la seringue, puis on complète le remplissage de celle-ci avec le sang pris directement à la jugulaire. Le sang rendu de cette façon incoagulable est immédiatement transvasé dans l'éprouvette étroite (7 mm. de diamètre) tenue aussi verticalement que possible. A des temps convenables la hauteur globulaire est mesurée de façon à étudier la vitesse de chute des globules. La sédimentation globulaire commence presque immédiatement après la saignée et progresse rapidement dans les premiers moments pour se ralentir ensuite. La chute des globules est appréciée, à un moment donné, par la situation sur l'échelle graduée, du niveau supérieur du dépôt globulaire. La vitesse de chute conventionnelle est donnée par l'expression :

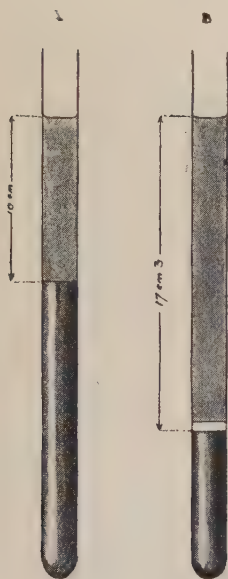
Chute des globules au bout d'une demi-heure.

Chute des globules au bout de 24 heures. Elle a été établie avant le traitement par le novarsénobenzol pour chacun de nos chevaux, puis à nouveau au cours et à la fin du traitement. Nous avons assisté à une modification importante de la vitesse de chute des globules, elle est accrue au bout de quelques jours de traitement. Chez un de nos sujets (cheval bai)

elle était avant toute intervention médicamenteuse, de 0,577 ; au bout d'une semaine, après administration de 25 grammes de novarsénobenzène, elle était de 0,827.

Le poids spécifique du plasma, sauf de rares exceptions, demeurant assez stable, les écarts de densité observés dépendent surtout des variations globulaires, il faut donc conclure que la vitesse de sédimentation du sang est en rapport direct avec la densité des globules.

Appréciation de la vitesse de chute



Tube A. — Chute des globules au bout d'une demi-heure : 10 cm.

Tube B. — Chute des globules au bout de 24 heures : 17 cm. 3.

Vitesse de chute conventionnelle :

$$\frac{10}{17,3} = 0,577.$$

b) *Taux globulaire.* — La sédimentation est à peu près terminée au bout de 24 heures, la quantité de plasma demeurant dans les interstices des globules tassés est insignifiante, aussi on peut considérer que le volume du dépôt rouge représente le volume global des hématies.

Pour la recherche du taux globulaire, nous nous sommes servi des mêmes tubes à sédimentation et nous avons employé en tout la même technique avec la solution anticoagulante de fluorure de sodium à 3 p. 100. Comme les résultats obtenus ne valent que par comparaison nous n'avons plus eu à nous inquiéter de la faible quantité de solution anticoagulante mélangée au sang et nous avons rapporté simplement le volume globulaire au volume total.

L'emploi de l'éprouvette cylindrique est pratique, il nous permet d'évaluer l'indice volumétrique par le rapport centésimal de la hauteur du sédiment rouge au bout de 24 heures à la hauteur totale du sang fluoré dans le tube, soit la formule :

$$\text{Indice volumétrique : } \frac{\text{Hauteur globulaire} \times 100}{\text{Hauteur totale.}}$$

Si dans l'éprouvette le sang fluoré atteint une hauteur de 24 centimètres 7, et le sédiment rouge après 24 heures de dépôt une hauteur de 7 centimètres 41, l'indice volumétrique sera de $\frac{7,41 \times 100}{24,7} = 30$

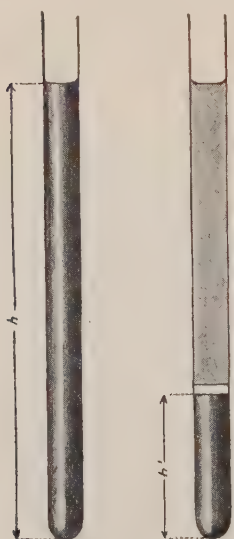
D'après les déterminations de CÉSARI, cet indice volumétrique nous donne un taux globulaire de 6.000.000.

Nos opérations ainsi effectuées, avant, pendant et après le traitement par le novarsénobenzol, ne nous ont pas permis d'observer de modification sensible du taux globulaire. Donc, si nous avons vu les globules devenir plus denses, se traduisant par une précipitation plus rapide vers le fond du tube, nous n'avons pas vu leur nombre varier. La lecture de nos observations montre que le taux globulaire recherché à plusieurs reprises est resté sensiblement le même avant le traitement et après.

Evaluation du taux globulaire

Tube A. — Hauteur totale du sang fluoré (h).

Tube B. — Hauteur globulaire (h') au bout de 24 heures de dépôt.



$$\text{Indice volumétrique : } \frac{h' \times 100}{h}$$

Si $h = 24,7$ et $h' = 7,41$

$$I V = \frac{7,41 \times 100}{24,7} = 30$$

Pour $I V = 30$

Le taux globulaire correspond à 6.000.000.

c) *Coagulation.* — L'injection intraveineuse d'une dose thérapeutique d'un arsénobenzène amène un abaissement du temps

de la coagulation sanguine qui perdure pendant une heure en général mais qui peut durer pendant 24 heures. L'allongement du temps de la coagulation atteint d'emblée son maximum (souvent plus du double du temps normal). Le retour au temps normal se fait d'emblée et non par échelons.

L'effet anticoagulant est plus marqué avec des doses fortes sans qu'il paraisse possible d'établir un rapport constant entre la dose employée et le retard enregistré.

La répétition des injections ne semble pas modifier les effets observés, en tous cas elle ne le diminue pas (FLANDIN et TZANCK).

Ces faits signalés chez l'homme avaient été observés chez les animaux de laboratoire (L. LATSCH). Des troubles de la coagulabilité, chez le lapin, se produisent déjà à la suite de l'injection intraveineuse de 0 gr. 01 par kg. de novarsénobenzol. Pour des doses comprises entre 0 gr. 01 et 0 gr. 10 le retard est peu important. C'est seulement après l'injection d'une dose massive (0 gr. 20 par kilogram) qu'il est possible d'observer à la température ordinaire (20°) un long retard dans le temps de la coagulation. Il est possible de conserver, quoique rarement, le sang coagulé pendant 24 heures à 32°, la coagulation se fait en une heure. L. LATSCH estime que les modifications de la coagulabilité du sang sont la conséquence d'une action toxique sur les éléments producteurs de thrombine, ou d'une certaine action inhibitrice de celle-ci exercée par le composé injecté.

Dans les diverses espèces animales domestiques les recherches ont particulièrement porté (L. PARSSER et J. VERGE) sur l'action anticoagulante *in vitro* exercée par le novarsénobenzol. Il nous a donc paru intéressant de noter, du même point de vue, les phénomènes qui surviennent chez le cheval traité par le novarsénobenzol.

Pour l'étude de la coagulation, nous nous sommes servi de différentes méthodes, savoir :

- 1) La technique des lames de Milian (1904) qui constitue un procédé simple : sur trois lames de verre, on fait tomber une goutte de sang ; on note le moment exact où la goutte tombe. Le début de la coagulation est le moment où la goutte ne se déforme plus lorsque la lame est tenue verticalement. Ces lames chargées de sang sont placées à plat, et pour éviter l'évaporation elles sont mises sous une cloche. la surface du sang se recouvre en général assez vite d'une fine pellicule puis

d'une croûte légère, mais au-dessous d'elle le sang reste incoagulé.

Un deuxième procédé consiste à introduire 10 cc. de sang dans un tube à essai ordinaire, préalablement lavé au sérum physiologique et séché, le tube est ensuite bouché et laissé horizontalement ; de temps en temps, il suffit de remuer le tube pour s'assurer de la coagulation.

Une troisième épreuve est faite suivant le procédé de Sabrazès : des tubes capillaires sont remplis de sang par aspiration capillaire. Pour s'assurer de la coagulation, il suffit de casser un tube, la coagulation est complète au moment où après cassure il reste entre les deux fragments un petit filament fibreux. Il suffit de mesurer le temps écoulé entre l'aspiration et le moment que le filament fibreux est observé pour avoir le temps de coagulation.

Au moyen de ces quelques procédés simples et d'une pratique facile, nous avons donc pu assister à une nouvelle modification profonde du milieu sanguin.

Le sang prélevé une heure après l'injection du produit ne coagule pas, ou ne coagule qu'après un retard important de 7 à 8 heures et quelquefois plus. Dans les heures qui suivent l'injection, le caillot ne se forme encore qu'après plusieurs heures, mais par agitation, il se dissout très rapidement dans le sérum.

Il semble que ce retard dans la coagulation, soit à son maximum pour le sang pris une heure après l'injection, il va en diminuant à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'injection ; il n'en reste pas moins vrai qu'après 24 heures le sang met encore environ 25 minutes à coaguler. Le temps de coagulation redevient normal dans les jours qui suivent.

d) *Action sur les globules blancs.*

Variations de la formule leucocytaire.

Pour l'examen histologique du sang, nous avons suivi la technique suivante :

Sur le bord de l'oreille du cheval, une légère incision pratiquée au bistouri fait sourdre la goutte de sang qui est étalée sur une lame de verre préalablement bien dégraissée à l'acide chlorhydrique, lavée à l'eau courante, séchée et fixée. Nous avons adopté pour la coloration la méthode panoptique de PAPPENHEIM. Avec cet excellent procédé, les globules blancs bien différenciés apparaissent très faciles à étudier.

La préparation colorée est portée ensuite sous l'objectif d'un microscope, elle est déplacée lentement dans un sens déterminé et toujours le même, de façon que l'observateur voit défiler sous ses yeux des éléments toujours nouveaux. Il suffit alors de compter cent globules blancs quels qu'ils soient, de les différencier et de noter exactement le nombre de chaque variété. L'opération est refaite de la même façon deux ou trois fois, avec d'autres préparations du même sang, si c'est nécessaire, pour établir une moyenne du nombre des différents leucocytes et aboutir ainsi à une formule leucocytaire aussi exacte que possible.

Pour le déplacement de la lame sous l'objectif du microscope, il est possible de le pratiquer au moyen des doigts ; il n'en est pas moins beaucoup plus facile de se servir d'une platine mobile. De plus, suivant ce procédé sur une même plaque, en changeant de niveau après une course complète de celle-ci, on peut, sans inconvénients, faire plusieurs allers et retours sans crainte de repasser à des endroits déjà vus. Cela encore pour faciliter la tâche en réduisant le nombre des préparations. C'est de ce dispositif que nous nous sommes toujours servi.

Nous avons pu vérifier, de cette façon, les renseignements d'orientation fournis par la sédimentation.

Si nous prenons du sang à un cheval sain qui n'a pas encore subi d'injections de novarsénobenzène, et que nous comptons 100 globules blancs, nous trouvons :

Petits et moyens mononucléaires	26
Grands mononucléaires	6
Polynucléaires	66
Eosinophiles	2

Total..... 100

Si nous recommençons la même opération, mais cette fois avec le sang du même cheval ayant subi deux injections de 5 grammes chacune, en deux jours, nous obtenons une formule leucocytaire déjà très différente :

Petits et moyens mononucléaires	37
Grands mononucléaires	6
Polynucléaires	55
Eosinophiles	2

Total..... 100

C'est bien en effet l'accroissement important du taux des petits et moyens mononucléaires que nous observons alors que celui des grands mononucléaires reste le même et que celui des polynucléaires est réduit.

Cette formule leucocytaire obtenue après deux jours de traitement, reste sensiblement la même pendant les quatre jours qui suivent et malgré l'administration de nouvelles doses de produit, elle se rapproche rapidement de la normale vers les septième et huitième jour pour s'y maintenir dans la suite. Il est à remarquer que le traitement poursuivi pendant deux semaines à raison d'une dose de 5 grammes environ tous les deux jours n'amène plus de variations de la formule leucocytaire. (Nous rappelons que ces doses de 5 gr. sont utilisées sur un cheval de 500 kg.)

D'après les variations observées dans le pourcentage des globules blancs, il nous paraît intéressant d'établir, à l'occasion des formules leucocytaires recherchées, le rapport mononucléaires.

polynucléaires. Ce rapport étudié par J. VERGE chez le chien est constant ou à peu près invariable chez les sujets normaux. Dans le terme mononucléaires J. VERGE range les lymphocytes, les mononucléaires et les formes de transition, les polynucléaires comprennent à la fois les leucocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Il est probable que la quasi constance du rapport mononucléaires polynucléaires existe chez les sujets sains des autres espèces.

Quoiqu'il en soit, nous voyons qu'en établissant ce rapport d'après les résultats de nos formules leucocytaires, celui-ci subit des variations importantes en même temps que ces formules, dès le début de l'injection, pour garder un maximum du deuxième au sixième jour et revenir ensuite rapidement vers la normale en même temps que la formule leucocytaire vers le septième ou huitième jour, pour rester à peu près constant malgré de nouvelles injections.

C'est ainsi qu'avant toute intervention le rapport étant de $\frac{32}{68}$ soit 0,470, il devient après la deuxième injection au bout de 2 jours : $\frac{43}{57}$ soit 0.754. Ce maximum de 0.754 va subsister pendant

4 jours puis le rapport $\frac{\text{mononucléaires}}{\text{polynucléaires}}$ reviendra à la normale.

DESCAZEUX déjà, n'a pas été sans signaler deux faits importants marquant des modifications du milieu des leucocytes. D'une part, l'hyperleucocytose, d'autre part, la mononucléose.

Nous avons eu l'occasion de remarquer nous-même, dans le sang de nos animaux et dès le lendemain de la première injection une hyperleucocytose très accentuée, le procédé de sédimentation nous a montré en effet, très rapidement, au cours de nos recherches, un anneau blanc leucocytaire, de plus en plus important dès le début du traitement.

Cette notion acquise et bien établie, nous nous sommes étendu quelque peu sur l'étude de la formule leucocytaire et de ses variations, car si l'hyperleucocytose est une indication précieuse, il n'en est pas moins vrai que la qualité des globules blancs a aussi son importance. Il restait à savoir si toutes les espèces de globules blancs augmentaient en nombre suivant une même proportion. Or, nous avons pu voir qu'il n'en était rien.

Ce furent seulement les mononucléaires qui, par leur accroissement en nombre attirèrent surtout notre attention. Nous avons, de plus, différencié les sortes de mononucléaires de façon à connaître celles qui s'étaient particulièrement accrues. Nous pouvons dire, d'après ces recherches, que ce sont les petits et moyens mononucléaires qui augmentent le plus en nombre, leur proportion devient de beaucoup supérieure aux autres éléments et donne un caractère tout nouveau à la formule leucocytaire.

Cette mononucléose progresse rapidement, elle atteint son maximum dès le deuxième jour du traitement et s'y maintient pendant les jours qui suivent, pour redescendre ensuite assez rapidement vers la normale au septième ou huitième jour. Quant aux grands mononucléaires, leur nombre reste sensiblement le même dans la formule, la courbe indiquant leur taux se maintenant horizontale. Il en est de même pour les éosinophiles.

De ces faits, il semble qu'on puisse tirer une conclusion immédiate : l'hyperleucocytose et la mononucléose sont sous la dépendance d'une certaine dose de médicament injecté, si l'administration de celui-ci a été continue. Ces observations ont une cer-

taine importance en ce qui concerne la détermination de la dose thérapeutique efficace, nécessaire et suffisante.

Si nous ne trouvons pas exactement les mêmes résultats que DESCAZEUX concluant à une mononucléose à l'avantage des grands mononucléaires, c'est sans doute parce que DESCAZEUX a expérimenté sur des animaux malades, atteints en particulier de lymphangite épizootique, alors que nous n'avons, au contraire recherché l'action du novarsénobenzol que sur des chevaux sains.

EXTRAIT DE NOS OBSERVATIONS

A) *Cheval hongre marocain blanc*, âgé de 20 ans environ du poids de 290 kilogs.

Redoutant, lors de nos premiers essais, de provoquer des accidents, nous voulions voir si le fait, pour le sujet d'être à jeun ou d'avoir mangé avant l'injection du novarsénobenzol, pouvait modifier sa sensibilité.

C'est ainsi que le 30 septembre 1927, nous injectons l'animal à jeun. La dose employée est la dose thérapeutique d'un centigramme par kilog. de poids, soit trois grammes.

Le novarsénobenzol (1) est dissous dans l'eau bi-distillée selon la formule suivante :

Novarsénobenzol	1 gramme
Eau	10 grammes

La solution ainsi obtenue représente un volume total de trente-trois centimètres cubes. Avant cette première injection, l'animal présentait une température de 37°5, 51 pulsations et six mouvements respiratoires.

L'injection poussée lentement est faite à 10 h. 10. Deux minutes après, le cheval présente une légère excitation, il piaffe, sa tête est en éveil, ces légers phénomènes ne durent environ qu'une minute. Dans les instants et les heures qui suivent, les pulsations, et les mouvements respiratoires ne présentent pas de variations sensibles.

A 10 h. 25, la température est de	37°9
10 h. 40,	— — 37°8
11 h. 10,	— — 37°7
12 h. 30,	— — 38°4
14 h.	— — 38°3
16 h.	— — 38°5
17 h.	— — 37°8

(1) Le produit dont nous nous sommes servi au cours de nos expériences est le Novarsénobenzol Billon, il a été gracieusement mis à notre disposition par les Etablissements Poulenc.

Pendant toute cette période, le cheval ne semble pas incommodé, il garde son attitude normale et mange le foin qu'on lui présente.

Le 1^{er} octobre : le cheval est à jeûn, la température est 37°4. A 8 h. 40, la deuxième injection est faite avec la même dose et la même technique que la veille. Quelques instants après, l'animal mâchonne et baïlle, on observe un peu de tristesse passagère.

A 9 heures,	la température est de	37°4.
10 h.	—	— 37°3
12 h.	—	— 37°7

Le 2 octobre : repos.

Le 3 octobre : le cheval a mangé sa ration du matin, à partir de ce jour, on redonne à l'animal, son régime alimentaire normal. La température est de 37°3.

A 9 h. 1/2, la troisième injection de trois grammes de novarsénobenzène est faite de la même façon que les jours précédents.

Aussitôt après l'injection, on observe une légère phase d'excitation, l'animal piaffe, puis comme il a déjà été noté, il baïlle à plusieurs reprises. Mais ces signes sont légers et ne revêtent aucun caractère alarmant. Le cœur est un peu accéléré.

A 9 h. 45,	la température est de	37°6
10 h.	—	— 37°7
12 h.	—	— 38°4
14 h.	—	— 38°2
18 h.	—	— 38°

Comme à l'habitude, l'animal garde son appétit, son attitude reste normale.

Le 4 octobre : le cheval a mangé, sa température est de 37°, la quatrième injection est pratiquée avec la même dose de trois grammes. Immédiatement après l'injection, et pendant quelques minutes seulement, on remarque à nouveau une légère excitation, le cheval piétine un peu.

A 9 h. 45,	la température est de	37°5
10 h. 30,	—	— 37°5
12 h.	—	— 37°7
15 h.	—	— 38°5
18 h.	—	— 38°

Le 5 octobre : repos.

L'injection précédente ayant été pratiquée dans des conditions défavorables par suite des mouvements de défense de l'animal, une partie assez importante de la solution a fusé sous la peau dans le conjonctif périveineux. Des signes d'inflammation au niveau de la piqûre, ne tardent pas à se manifester sous la forme d'un empatement chaud et douloureux.

Par suite de cet accident, nous observons ce jour, une température du matin atteignant 39°, l'œdème va en diminuant vers le bas et se termine au niveau de la région sternale et de l'ars, en vingt-quatre heures, l'œdème descend jusqu'au conjonctif sous-cutané de l'avant-bras, provoquant de ce fait une gêne mécanique assez importante. Des lotions chaudes ont vite raison de l'engorgement en quelques jours.

Le 6 octobre : l'animal présente encore une température du matin de 38°5.

Le 7 octobre : la température redevient normale, le cheval mange comme d'habitude.

Le 8 octobre : l'animal a mangé sa ration du matin. La cinquième injection est pratiquée à 9 h. 30, avec une dose de quatre grammes de novarsénobenzol en solution dans 40 cc. d'eau bi-distillée, la température initiale était de 37°5.

A 10 heures, la température est de 38°4

10 h. 30,	—	—	38°4
11 h. 30,	—	—	38°7
14 h.	—	—	38°5
16 h.	—	—	38°4
18 h.	—	—	38°1

Ce jour, la température a atteint son maximum deux heures après l'injection, au lieu de se manifester après cinq à six heures.

Le 9 octobre : l'animal est laissé au repos, il est gai et garde bon appétit. Nous remarquons à la face inférieure de l'encolure et à la partie moyenne de celle-ci un léger point de nécrose. Cette manifestation relativement discrète est la conséquence de l'injection mal pratiquée signalée plus haut, nous n'observons rien d'anormal au niveau de la veine jugulaire, laquelle reste très perméable à la circulation sanguine.

Nous pouvons noter que du 1^{er} octobre au 8 octobre, le cheval a reçu une dose totale de 16 grammes de novarsénobenzol: L'analyse de l'urine ne nous montre pas la moindre trace d'albumine.

Le 12 octobre : le cheval a bon appétit et paraît très gai. La température initiale est de 37°5. A 10 heures, la sixième injection est pratiquée avec une dose de 4 grammes de novarséno-benzol. Nous n'observons ce jour, aucun signe particulier, l'animal remis dans son box mange son foin de façon normale :

A 10 h. 30, la température est de 37°3

11 h.	—	—	37°8
13 h.	—	—	38°2
14 h.	—	—	38°7
16 h.	—	—	39°
17 h.	—	—	38°7
18 h.	—	—	38°6

Le 13 octobre : la septième injection est pratiquée cette fois avec une dose de cinq grammes de produit et la solution est faite dans 30 cc. d'eau bi-distillée. L'injection est faite à 10 heures, la température initiale est de 37°7. Nous n'observons dans les instants qui suivent que des signes très vagues que nous n'osons à peine attribuer à l'injection. Le cheval reprend normalement son repas interrompu par l'intervention.

A 10 h. 15, la température est de 37°5

11 h. 30,	—	—	37°9
14 h. 30,	—	—	38°2
15 h. 30,	—	—	38°4
17 h.	—	—	38°4
18 h.	—	—	38°3

Le 15 octobre : la huitième injection est faite à 10 heures, la dose est de 5 grammes de produit en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée. La température initiale est de 37°3.

A 10 h. 15, la température est de 37°7

12 h. 30,	—	—	37°8
15 h.	—	—	37°7
18 h.	—	—	37°6

Le 18 octobre : la neuvième injection de 5 grammes est pratiquée à 10 heures :

La température du matin est de 37°7.

A 10 h. 15, la température est de 37°6

14 h.	—	—	37°9
15 h. 30,	—	—	38°3
16 h.	—	—	38°4
17 h.	—	—	38°3
18 h.	—	—	38°

Le 22 octobre : le cheval reçoit ce jour la dixième injection avec cette fois 6 grammes de produit en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée, soit une dose de 2 centigrammes par kilog. d'animal. La température initiale est de 37°5.

L'injection est faite à 9 h. 1/2. L'animal ne semble toujours pas incommodé, il continue à manger comme d'habitude et il nous est impossible de déceler le moindre signe d'excitation.

Il nous paraît intéressant de signaler que, malgré l'incident provoqué sur la veine, c'est toujours la même jugulaire gauche qui a servi aux injections. C'est dire que celle-ci est restée malgré tout très accessible et tout à fait perméable. C'est d'ailleurs cette même veine qui nous servira durant toutes nos expériences.

A 9 h. 45, la température est de 37°3

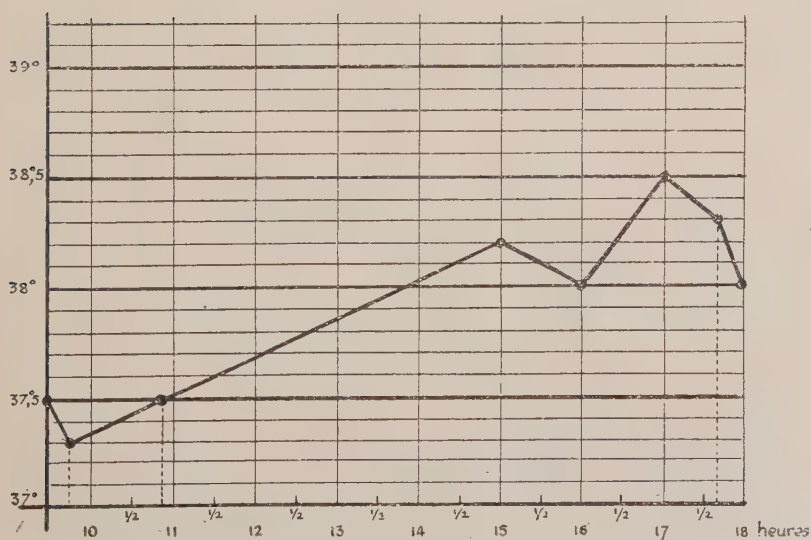
10 h. 50, — — 37°5

15 h. — — 38°2

16 h. — — 38°

17 h. — — 38°5

18 h. — — 38°



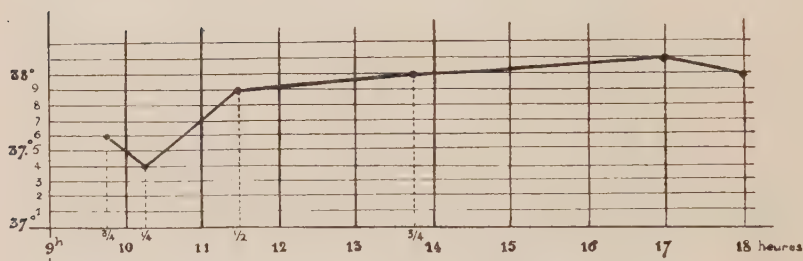
Cette courbe nous a paru intéressante à établir pour montrer surtout la légère hypothermie qui survient dans le premier quart d'heure après l'injection. Nous avons eu souvent à observer ce phénomène.

Le 24 octobre : le cheval est laissé au repos, il est pesé dans les mêmes conditions qu'avant le traitement, et il accuse un poids de 292 kilog. Le 30 septembre, à la veille de nos expériences, l'animal pesait 290 kilog., soit sensiblement le même poids. Il est à remarquer que depuis le 1^{er} octobre, le cheval a reçu 41 grammes de novarsénobenzol.

Le 25 octobre : une dose de 6 grammes de novarsénobenzol en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée est injectée à 9 h. 45. La température initiale est de 37°6.

A 10 h. 15, la température est de 37°4

11 h. 30,	—	—	37°9
13 h. 45,	—	—	38°
17 h.	—	—	38°1
18 h.	—	—	38°



11^e injection, la courbe des températures n'accuse qu'une faible hyperthermie. Le cheval a reçu en tout depuis le début du traitement, 47 grammes de produit.

Une prise de sang faite immédiatement après l'injection montre que la coagulation complète du sang demande plusieurs heures. A 14 heures, ce même jour, nouvelle épreuve de la coagulation, celle-ci se fait déjà plus rapidement, en vingt-cinq minutes.

Le 27 octobre : douzième injection. L'animal reçoit une nouvelle dose de 6 grammes en solution à 1 p. 5 dans l'eau bi-distillée. La dose totale reçue depuis le 1^{er} octobre est de 53 grammes et notre sujet ne pèse que 290 kilogr.

La température initiale est de 37°2. L'injection est faite à 9 heures 30.

A 10 heures, la température est de	37°7
11 h.	— — 36°9
13 h. 15,	— — 37°7
15 h.	— — 37°5
17 h.	— — 39°4
18 h.	— — 39°7
19 h.	— — 39°

Nous remarquons ce jour, une hyperthermie importante quoique tardive. Malgré tout, aucun signe objectif n'apparaît, le sujet reste calme et mange sa ration comme à l'habitude.

REMARQUES SUR LE CHEVAL MAROCAIN. — Ce cheval du poids de 200 kilogrammes, a donc reçu en vingt-huit jours, une dose totale de 53 grammes de novarsénobenzol. Malgré la concentration des solutions faites à 1 p. 5 lors des dernières injections, nous n'avons remarqué aucun accident sur la veine dès que nous avons évité soigneusement d'introduire de la solution dans le conjonctif périveineux, qu'il soit dit encore que c'est toujours la même veine (jugulaire gauche) qui a servi à nos expériences,

Malgré une hyperthermie accusée dans la journée de la douzième injection, nous n'avons enregistré aucun trouble objectif, l'animal n'a jamais paru incommodé, et son appétit n'a pas fléchi.

Une prise de sang, immédiatement après l'injection, nous a montré que la coagulation était considérablement retardée. Des analyses d'urine répétées, ne nous ont permis, à aucun moment de déceler les moindres traces d'albumine. Ces recherches de l'albumine ont été opérées suivant différentes méthodes (chaleur, acides, réactif d'Esbach).

La recherche des sels biliaires grâce à la réaction de Hay ne nous a pas permis d'en déceler, l'urine était encore normale. Quant aux pigments biliaires, nous n'en avons pas trouvé plus avec la réaction de Grimbert; la réaction de Gmélin, employée dans le même but a confirmé les résultats obtenus par la technique précédente.

Après toutes ces recherches, nous pouvons donc affirmer que l'urine du sujet était pure d'albumine, de sels et pigments biliaires.

Des épreuves de sédimentation du sang nous ont montré une densité accrue des globules, si l'on en juge par la vitesse de descente des globules rouges vers le fond du tube à sédimentation.

B) *Cheval entier bai.* — Encouragé par les résultats précédents obtenus avec le cheval marocain, nous nous sommes donné comme tâche d'étudier dès maintenant, l'action du novarsénobenzol sur le sang.

C'est pourquoi nous avons examiné successivement au cours de nos recherches, les variations quantitatives et qualitatives des hématies et des leucocytes.

Avant d'entreprendre la série des injections, nous avons voulu d'abord nous rendre compte de l'état du sang de notre nouveau sujet d'expérience. C'est pourquoi, nous avons été amené à faire une épreuve de la sédimentation du sang de façon à établir la vitesse de chute des hématies et leur indice volumétrique pour l'évaluation du taux globulaire. Nous avons fait ces épreuves sur un cheval entier bai, âgé d'environ 20 ans et du poids de 530 kilogrammes.

Le 5 décembre 1927 : 9 cc. de sang sont prélevés et additionnés d'un cc. d'une solution de fluorure de sodium à 3 0/0. Le sang est placé dans le tube à sédimentation, la vitesse de chute des globules est de 0,577, selon la formule donnée par Césari, soit :

$$\frac{\text{Chute des globules au bout d'une demi-heure}}{\text{Chute des globules au bout de 24 heures.}} : 0,577.$$

Quant à l'indice volumétrique donné par la formule :

$$\frac{\text{Hauteur globulaire (au bout de 24 h.)} \times 100,}{\text{Hauteur totale}} \text{ il est de}$$

$\frac{24,7}{7,4 \times 100} = 30$. Or, un indice volumétrique de 30 donne, d'après le tableau ci-dessous reproduit, un taux globulaire égal à 6.000.000.

Déterminations faites à l'aide de l'hématimètre de THOMAZEISS.

Indice volumétrique	Taux globulaire
40	10.000.000
39	9.500.000
38	9.000.000
37	8.500.000
36	8.000.000
35	7.500.000
34	7.000.000
33	6.500.000
30	6.000.000
27	5.500.000
26	5.000.000
25	4.500.000
24	4.000.000
22	3.500.000
20	3.000.000

Quelques épreuves du temps de coagulation du sang sont faites sur ce même cheval bai.

Nous avons voulu bien connaître ce temps de coagulation de façon à pouvoir suivre dans la suite et au cours de nos injections de novarsénobenzol, les modifications possibles de ce temps. Nous savons déjà, en effet, que celui-ci est à l'ordinaire considérablement retardé.

Pour établir le temps de coagulation du sang, nous nous sommes servi, de la technique des lames de Milian et du procédé de Sabrazes. Ces deux procédés que nous avons déjà exposés, nous ont donné l'un et l'autre sensiblement les mêmes résultats, soit un temps de coagulation de vingt-sept minutes.

Pour connaître plus parfaitement le sang du sujet, il nous restait à établir la formule leucocytaire.

Pour 100 globules blancs, nous avons trouvé :

Petits et moyens mononucléaires	26
Grands mononucléaires	6
Polynucléaires	66
Eosinophiles	2
	100

Avant tout traitement par le novarsénobenzol, nous avons donc comme données :

Temps de coagulation du sang	27 minutes
Vitesse de sédimentation	0,577
Indice volumétrique des hématies ..	30
Taux globulaire	6.000.000

Le 6 décembre 1927 : une dose de 5 grammes de novarsénobenzol en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée est injectée, soit un centigramme de produit par kilogramme d'animal.

Une heure après l'injection, un examen microscopique du sang est opéré et nous trouvons comme nouvelle formule leucocytaire :

Petits et moyens mononucléaires	28,5
Grands mononucléaires	5
Polynucléaires	65
Eosinophiles	1,5

Quelques instants après cette injection, nous remarquons que le cheval présente une légère inquiétude, c'est ainsi qu'il secoue la tête à plusieurs reprises, comme pour se débarrasser d'insectes qu'il aurait dans les oreilles, puis il baille plusieurs fois et se remet enfin à manger.

Ces signes sont évidemment très légers, il serait sans doute difficile de s'en apercevoir si on n'était pas prévenu qu'une injection venait d'être faite, et si on ne les recherchait pas avec attention.

La température initiale est de 36°8, une demi-heure après l'injection, soit :

A 10 heures, la température est de 37°4		
13 h.	—	37°5
14 h. 30,	—	37°6
18 h.	—	37°7
19 h.	—	37°5

Cette première injection ne provoque pas d'hyperthermie importante, puisque le maximum atteint est de 37°7, température presque normale pour le cheval.

Le 8 décembre : il est procédé à la deuxième injection avec la même dose de 5 grammes en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée. L'injection est faite à 9 h. 30. La température initiale est de 37°1.

A 1 h. 30, la température est de 36°7		
12 h.	—	37°1
16 h. 30,	—	37°7.
18 h.	—	37°5

Pas plus que le 6 décembre, nous n'observons d'hyperthermie importante, puisque le maximum atteint est encore 37°7.

La formule leucocytaire consécutive à cette injection et établie une heure après, nous donne comme résultat :

Petits et moyens mononucléaires	37
Grands mononucléaires	6
Polynucléaires	55
Eosinophiles	2

Le 10 décembre : la troisième injection de novarsénobenzol est faite avec la même dose, soit 5 grammes en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée.

La température initiale est de 37°, l'injection est poussée à 9 h. 40 :

A 10 h. 30, la température est de 37°5	
15 h. — —	37°8
16 h. — —	37°7

Elle atteint son maximum à 17 heures, avec 38°.

La formule leucocytaire établie ce jour avec du sang pris une heure après, l'injection nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	39
Grands mononucléaires	4
Polynucléaires	56
Eosinophiles	1

Le 12 décembre : la quatrième injection est faite à 10 heures avec une dose de 5 grammes de produit en solution dans 30 cc. d'eau bi-distillée. Dans les instants qui suivent l'injection, les signes objectifs que nous pourrions nous attendre à observer sont nuls. Alors qu'à la première injection, le cheval avait montré quelque inquiétude, nous ne pouvons plus déceler maintenant la moindre manifestation de la part du sujet qui, loin d'être sensibilisé s'accoutumerait plutôt au produit. La dose totale injectée depuis le 6 décembre est de 20 grammes.

Il est à remarquer que, de même que sur le cheval marocain, les injections sont toujours pratiquées sensiblement au même niveau de la jugulaire, soit à la partie moyenne de la jugulaire gauche. La température initiale est de 37°.

A 12 heures, la température est de 37°3	
15 h. — —	37°7
18 h. — —	38°

La formule leucocytaire établie ce même jour, une heure après l'injection nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	38.5
Grands mononucléaires	4.5
Polynucléaires	56.5
Eosinophiles	0.5

Le 14 décembre : la cinquième injection est pratiquée à 10 h. 15, toujours avec la même dose de 5 grammes de produit.

La formule leucocytaire établie une heure après l'injection, nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	28
Grands mononucléaires	7.5
Polynucléaires	64
Eosinophiles	0.5

Nous remarquons ce jour, un changement dans la formule, avec une diminution du nombre des petits et moyens mononucléaires, qui avaient augmenté tout d'abord, et une nouvelle augmentation importante des polynucléaires, les grands mononucléaires et les polynucléaires éosinophiles ne nous montrent que peu de variations. Nous rappelons que, nous en sommes à la cinquième injection et à huit jours du début du traitement.

Une heure après l'injection, il est procédé également à diverses prises de sang dans le but d'étudier d'autres modifications apportées par le traitement dans le milieu sanguin.

L'épreuve de la sédimentation nous donne au bout d'une demi-heure, pour une hauteur totale du liquide de 25 centimètres dans le tube à sédimentation, une hauteur globulaire de 10 centimètres 1, soit une descente globulaire de 25 cent. — 10 cent 1=14 cent. 9. Au bout de vingt-quatre heures, la chute des globules est de 18 centimètres. La vitesse de chute conventionnelle selon l'expression

$$\frac{\text{Chute des globules au bout d'une demi-heure,}}{\text{Chute des globules au bout de vingt-quatre heures.}} = \frac{14.9}{18}$$

nous donne $\frac{14.9}{18} = 0.827$. Remarquons que cette vitesse

de chute qui était de 0.577 avant toute injection se trouve considérablement augmentée et, comme nous l'avons déjà signalé pour le cheval marocain, elle nous semble devoir être rapportée à une augmentation de la densité des globules.

L'indice volumétrique donné par l'expression :

$$\frac{\text{Hauteur globulaire au bout de 24 heures} \times 100}{\text{Hauteur totale}} \text{ est de } 7 \times 100$$

$\frac{7 \times 100}{25} = 28$. D'après les déterminations de CESARI, nous pou-

vons établir le taux globulaire, il suffit de nous reporter à la table de ces déterminations, que nous avons reproduite et nous

voyons que le taux globulaire correspondant à un indice volumétrique de 28 est égal à 6.000.000.

Si la vitesse de chute des globules s'est accrue dans des proportions marquées, il n'en est pas de même pour l'indice volumétrique qui, avec le taux globulaire, restent sensiblement les mêmes.

Ce même jour également, du sang est retiré de la veine une heure après l'injection, de façon à étudier son temps de coagulation.

La technique des lames de MILIAN et le procédé de SABRAZES sont employés pour cette épreuve. Le sang, dans ces conditions met pour se coaguler un temps de deux heures environ.

Le 17 décembre : après deux jours de repos, il est procédé, ce jour à une injection avec une dose de 8 grammes de novarsénobenzol en solution à 1 p. 5 dans l'eau distillée. L'injection est poussée à 9 h. 1/2, la température initiale est de 36°4.

A 11 heures, la température est de 36°5

15 h. — — 37°5

17 h. — — 37°6

18 h. — — 37°5

Malgré la dose importante employée, nous n'observons pour ainsi dire pas d'hyperthermie, puisque la température maxima de toute la journée ne dépasse pas 37°6.

Une prise de sang est faite à 10 h. 1/2, soit une heure après l'injection, 10 cc. de sang sont introduits dans une éprouvette lavée au préalable au sérum physiologique. Le temps de coagulation est de une heure environ. Il est à remarquer que nos résultats ne concordent pas avec ceux de DESCAZEUX et que si notre temps de coagulation est retardé, il ne l'est pas dans les proportions indiquées par lui.

La formule leucocytaire établie ce même jour, avec du sang prélevé une heure après l'injection, nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	30
Grands mononucléaires	6
Polynucléaires	62
Eosinophiles	2

Le 20 décembre : ce jour il est procédé à une injection de 9 grammes de novarsénobenzol en solution à 1 p. 5 suivant la même technique que les jours précédents. L'injection est faite en une seule fois. Malgré cette dose importante, nous sommes

dans l'impossibilité de déceler le moindre signe d'inquiétude ou autre, de la part du sujet qui ne paraît nullement incommodé.

La formule leucocytaire à ce jour, nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	29
Grands mononucléaires	6.5
Polynucléaires	62
Eosinophiles	2.5

Afin d'établir le temps de coagulation, 10 cc. de sang sont recueillis dans un tube à essai lavé au sérum physiologique, la prise de sang a été faite une heure après l'injection de 9 grammes, le temps de coagulation est de six heures. Il semble cette fois, nettement augmenté, et plus grand qu'à l'habitude.

Le 22 décembre : une nouvelle dose de 9 grammes de novarsénobenzol est injectée. Pas plus que lors de l'injection antérieure, nous n'observons de signe alarmant. L'animal continue son repas du matin comme si de rien n'était. Ce résultat important ne cesse de nous encourager étant donné que la dose totale de novarsénobenzol introduite dans l'organisme de notre sujet s'élève à 51 grammes, lesquels ont été injectés en seize jours. Devant ces faits, on arrive à douter de la réalité des prétendues crises nitritoïdes et de la toxicité du novarsénobenzol.

La formule leucocytaire de ce jour, nous donne :

Petits et moyens mononucléaires	37
Grands mononucléaires	12
Polynucléaires	43
Eosinophiles	8

Il est à remarquer que le cheval vient de supporter deux doses massives ; en deux jours en effet, il a reçu 18 grammes de produit, et c'est probablement sous cette influence que le nombre des mononucléaires s'est trouvé augmenté à nouveau. Les polynucléaires éosinophiles eux aussi ont augmenté en nombre, c'est la première fois, en effet, que nous en voyons figurer tant, dans nos formules leucocytaires.

Différentes analyses de l'urine sont pratiquées à la suite de ce traitement.

Nous ne trouvons pas la moindre trace d'albumine. La réaction de GRIMBERT et celle de GMELIN ne mettent pas en évidence la présence de pigments biliaires et la réaction de Hay ne nous révèle pas plus de sels biliaires.

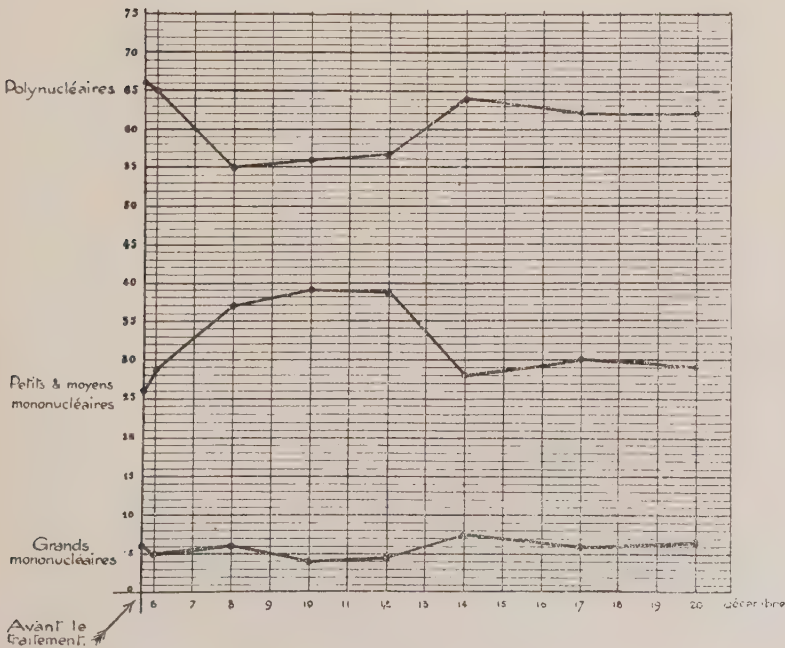
L'exploration du foie par le rose bengale pratiquée avant la première injection de novarsénobenzol et après la dernière injection, établit que la vitesse d'élimination du colorant n'a

pas été modifiée par le traitement, démontrant que l'intégrité fonctionnelle de la cellule hépatique s'est toujours maintenue.

Le poids du cheval est de 510 kilogr., la diminution de 20 kilogrammes, ne saurait être considérée comme un amaigrissement, elle peut être attribuée aux variations normales du poids.

Tableau des formules leucocytaires établies au cours du traitement sur le cheval bai.

	Doses de Novarsco- nobenzol	Petits Moyens monocu- cléaires	Grands mononu- cléaires	Polynu- cléaires	Eosi- nophiles
Avant toute intervention		26	6	66	2
Le 6 déc.	5 gr.	28.5	5	65	1.5
8 déc.	5 gr.	37	6	55	2
10 déc.	5 gr.	39	4	56	1
12 déc.	5 gr.	38.5	4.5	56.5	0.5
14 déc.	5 gr.	28	7.5	64	0.5
17 déc.	8 gr.	30	6	62	2
20 déc.	9 gr.	29	6.5	62	2.5
22 déc.	9 gr.	37	12	43	8



Courbe des variations numériques des leucocytes

Etant donné les variations intéressantes observées dans le pourcentage des globules blancs, il nous a paru intéressant d'établir, à l'occasion des formules leucocytaires précédentes, le rapport $\frac{\text{mononucléaires.}}{\text{polynucléaires.}}$

En établissant le rapport $\frac{\text{mononucléaires}}{\text{polynucléaires}}$ d'après les résultats de chacune des formules leucocytaires, celui-ci subit des variations importantes, surtout dès le début des injections pour garder un maximum du 2^e au 7^e jour et revenir ensuite progressivement vers la normale.

	poly 68	
Avant toute injection, ce rapport..	mono 32	— = — = 0.470
	33.5	
Le 6 décembre (1 ^{re} inj.)	66.5	— = 0.503
	43	
Le 8 décembre (2 ^e inj.)	57	— = 0.754
	43	
Le 10 décembre (3 ^e inj.)	57	— = 0.754
	43	
Le 12 décembre (4 ^e inj.)	57	— = 0.754
	35.5	
Le 14 décembre (5 ^e inj.)	64.5	— = 0.550
	36	
Le 17 décembre (6 ^e inj.)	64	— = 0.562
	35.5	
Le 20 décembre (7 ^e inj.)	64.5	— = 0.550

REMARQUES SUR LE CHEVAL BAI. — L'indice volumétrique des globules sanguins est resté sensiblement le même.

La vitesse de sédimentation s'est trouvée considérablement accrue au cours du traitement.

Le temps de coagulation du sang a été nettement augmenté après les injections et c'est une heure après l'injection que le retard s'est montré le plus grand.

Les variations du nombre des globules blancs ont amené des modifications importantes dans la formule leucocytaire. Le rapport $\frac{\text{mononucléaires}}{\text{polynucléaires}}$ a augmenté dès le deuxième jour du traitement jusqu'au septième jour, pour revenir ensuite vers la normale.

L'urine du sujet est restée normale et nous n'avons pu y trouver à aucun moment, ni albumine, ni sels biliaires, ni pigments biliaires. Malgré des doses massives, le foie et le rein ont continué à se bien comporter.

L'hyperthermie a été, sur ce cheval, moins marquée que sur le cheval marocain. L'écart de température a été en général insignifiant, la température maxima a atteint une seule fois 38°.

La veine jugulaire, toujours la même qui a été le siège des injections et aussi des prises de sang, est toujours restée perméable et il n'y a pas eu de périphlébite. La technique de l'injection intraveineuse que nous avons adoptée a permis à la veine de subir une rude épreuve sans inconvénient.

Le poids du sujet, comme nous l'avons vu, n'a subi qu'un faible écart. Notre traitement malgré son intensité n'a pour ainsi dire pas provoqué de changement dans le poids, nous avons d'ailleurs eu les mêmes résultats avec notre cheval marocain.

CONCLUSIONS

Le novarsénobenzol est d'une remarquable innocuité pour le cheval, à la condition d'être introduit directement dans le courant sanguin, par la voie veineuse.

La technique classique de l'injection intraveineuse dans la jugulaire, à la condition d'être appliquée avec précaution, permet d'administrer le novarsénobenzol sans répandre la solution dans le tissu conjonctif périveineux où elle peut exercer une action irritante. La technique que nous avons adoptée pour l'injection intraveineuse diffère de la technique classique par quelques points de détail, elle nous a donné d'excellents résultats par la facilité et la sécurité de son emploi.

En raison des doses relativement élevées, de novarsénobenzol qui doivent être administrées au cheval, il est avantageux et sans inconvénient de se servir de solutions concentrées. Nous avons utilisé la solution au cinquième, dans l'eau bi-distillée ou dans l'eau distillée, sans observer d'autres effets que ceux qui suivent les injections de la solution au dixième. Les solutions doivent toujours être nécessairement préparées au moment de l'emploi.

Les effets généraux objectifs qui suivent immédiatement l'injection intraveineuse de novarsénobenzol, même à dose élevée (double de la dose thérapeutique), sont nuls ou peu appréciables, à peine note-t-on parfois, une légère excitation, de l'impatience, des bâillements.

Les chevaux auxquels nous avons administré du novarsénobenzol à doses élevées et répétées dépassant de beaucoup la dose thérapeutique, n'ont jamais présenté des troubles graves,

alarmants, mais jamais mortels pourtant signalés par ceux qui nous ont précédé dans l'étude de l'action du novarsénobenzol et redoutés par les vétérinaires. Au reste, depuis longtemps dans la pratique, les crises qui, jadis survenaient parfois chez les chevaux traités par le novarsénobenzol ne sont plus observées.

Nos essais montrent que, contrairement à une opinion trop accréditée, le cheval n'est pas d'une sensibilité spéciale à l'égard du novarsénobenzol. La toxicité de ce produit pour le cheval est de l'ordre de celle que l'on observe pour les diverses espèces animales. Les accidents enregistrés autrefois étaient dus, non pas à la toxicité propre du novarsénobenzol, mais à une purification imparfaite du médicament. Sous le contrôle des essais biologiques, les perfectionnements de la fabrication permettent d'obtenir maintenant un produit qui peut être utilisé sans inconvénient chez le cheval.

Un traitement intensif et prolongé par le novarsénobenzol, bien au delà des nécessités thérapeutiques, ne lèse ni la veine, ni le foie autant qu'il est possible de s'en rendre compte par la recherche de l'albumine, celle des pigments biliaires et aussi par l'exploration fonctionnelle du foie avec le rose bengale.

Nous avons déterminé l'action du novarsénobenzol sur le sang du cheval. En bref, le novarsénobenzol accélère la sédimentation globulaire, retarde la coagulation, apporte des changements leucocytaires notamment en provoquant de la mononucléose.

Lorsque l'on recherche les réactions dans la suite du traitement, on note qu'après un certain nombre d'injections et l'administration d'une certaine dose de novarsénobenzol, le médicament est sans effet, quelles que soient l'intensité et la durée du traitement. Peut-on parler d'accoutumance?... Nous croyons plutôt que le novarsénobenzol apporte des changements dans l'équilibre humoral et que, cette rupture provoquée, toute nouvelle administration devient inutile, au moins durant une certaine période de temps.

Du point de vue de l'application économique, que la médecine vétérinaire doit conserver comme un de ses objectifs, il y a dans ces observations une indication qui mérite d'être exploitée.

Sur ces bases, nous proposerions volontiers le rythme suivant pour les injections thérapeutiques de novarsénobenzol au cheval.

Pour un cheval de 500 kilogrammes :

Le premier jour	5 gr.
Le troisième jour	5 gr.
Le cinquième jour	5 gr.

Il ne nous paraît pas utile de recommander un traitement plus prolongé, à moins de le renouveler après une égale période de repos. En tous cas, il serait sans inconvénient de poursuivre le traitement même avec des doses plus élevées.

Vu : *Le Doyen,*
L'Assesseur,
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président,*
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BERTRAND. — Des troubles hépatiques survenant au cours du traitement antisyphilitique par les sels arsenicaux organiques. *Bruxelles Médical*, 17 janvier 1926.
- BERGEON. — De l'emploi du Néoarsénobenzène dans le traitement de la trypanosomiase des chevaux au Tonkin. *Bull. Soc. des Sc. vét. de Lyon*, 1922, p. 191.
- BESREDKA. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication arsenicale. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1889.
- BRIDRE. — Traitement de la lymphangite épizootique. *Bull. Soc. centrale de Méd. vét.*, 1916, p. 136.
- BRIDRE, NEGRE et TROUETIE. — Essais de traitement de la lymphangite épizootique par l'arsénobenzène. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 14 juin 1911.
- BROUARDEL. — Etudes sur l'arsenicisme, Thèse Paris 1897.
- J. BULLIARD et CHAMPY. — Abrégé d'histologie.
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse Paris 1920.
- BOURGET. — Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang. *Société vaudoise de médecine*, nov. 1922.
- DANYSZ. — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Acad. Sc.*, 1916.
- DARROU. — Emploi du néoarsénobenzène dans les lymphangites contagieuses du cheval. *Bull. Soc. Cent. Méd. Vet.*, 1921, p. 206.
- DARROU. — Le novarsénobenzol dans les affections typhoïdes du cheval. *Revue gén. de méd. vét.*, 15 septembre 1928.
- DEBON. — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'arsénothérapie. Thèse Paris 1920.
- DENIGES. — Etude expérimentale de la localisation de l'arsenic. *C. R. Soc. Biol.*, p. 781.
- DESCAZEAX. — Traitement de la lymphangite épizootique par le néoarsénobenzène. *Bull. Soc. Cent. Méd. Vet.*, 1921, p. 270.

- DESCAZEUX. — Habronémose cutanée et novarsénobenzol. *Bull. Soc. cent. Med. Vet.*, 1921, p. 489.
Des injections de Novarsénobenzol chez le cheval. Etude de chimiothérapie. *Rev. Générale de Médecine vétér.*, 15 avril 1921.
- DESAUX, BEAUXIS-LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzoliques. *Presse Méd.*, 5 août 1922.
- DOUVILLE. — Des arsénobenzènes et des néoarsénobenzènes dans les affections des animaux domestiques. Thèse de la Faculté de Médecine de Lyon, 1923, p. 205.
- DUCLAY. — A propos des injections intraveineuses. *Presse Méd.*, 22 octobre 1927.
- DUHOT. — Médication antichoc par le sérum glycosé concentré. *Presse Méd.*, 21 janvier 1922.
- ELLINGER. — Neuere Behandlungsmethoden gegen die Beschälseuche der Pferde. *Berl. tierärztl. Wochens.* N° 42, 1926, p. 492.
- EMERY et MORIN. — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris Médical*, 24 janvier 1920.
- E. CESARI. — La sédimentation spontanée chez le cheval. Un procédé simple d'hématologie clinique. *Revue Générale méd. vét.*
- CHABROL et KHOURY. — L'ictère des arsénobenzols. *Paris Médical*, 13 déc. 1919.
- FLANDIN CH. et TZANCK A. — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 22 janvier 1921.
- GARNIER. — Expériences sur la recherche toxicologique de l'arsenic. Thèse Nancy, 1880.
- GARNIER. — Localisation de l'arsenic dans le foie, 1883.
- GASTOU. — Les accidents des arsénobenzols. *Bull. Méd.*, oct. 1920.
- GAUDERUAU E. — Etude sur la vitesse de la coagulation du sang chez le chien. *Thèse doct. vét.*, Paris 1927.
- GUICHARD. — Contribution à l'étude de l'ictère hémorragique, des ovins. *Bull. Sté vétér. prat.*, 1928, p. 19.
- HAAN. — L'arsénobenzène en médecine vétérinaire. *Rev. de Méd. Vét. Milit.*, 1913.
- HOUEMER. — Traitement de la lymphangite épizootique par le Novarsénobenzol. *Revue générale de Méd. Vét.*, 1913, p. 4.

- HOLMES J. — Salvarsan in the treatment of surra in horses, dogs and rabbits. *Memoirs of the department of Agriculture in India*, vol. 1, N° 2, janvier 1913.
- JACOB. — Sur le traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse par le Salvarsan. *Zeitschrift für Veterinärkunde*. Août-sept. 1911, pp. 406-411.
- JEANSELME et BOUGRAND. — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de 606. *Soc. Méd. Hop. Paris*, 18 nov. 1910.
- JEANSELME, BOUGRAND et CHEVALIER. — Sur le rythme de l'élimination de l'arsenic. *Soc. Méd. Hop. Paris*, 16 déc. 1910.
- KAACK. — Die Einwirkung des Neosalvarsans auf Paratyphusbazillen in vivo und in vitro. These inaug. Hanovre, 1919.
- LAUNOY. — A propos de l'action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzène. *C. R. Soc. Biol.*, Séance du 22 janvier 1921.
- LEBLOIS et FAILLIE. — Sur l'arsénothérapie de l'eczéma du chien. *Rec. Med. Veter.*, 15 août 1927, p. 479.
- LESNE et DREYFUS. — Accidents dus au 606 et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1912.
- LOLLIOT. — Etude physiologique de l'arsenic. Thèse Paris 1868.
- R. LOPATYNSKI K. — Novarsénobenzol et association du Novarsénobenzol et du trypanobléu dans le traitement de la piroplassmose des bovidés. *Wiadomosci Weterynaryjne*, n° 72, 1926, p. 267.
- Observations sur le diagnostic de la forme cutanée du charbon bactérien chez le cheval et son traitement par le novarsénobenzol. *Wiadomosci Weterynaryjne*, N° 89, 1927, p. 483.
- A. LUMIERE. — Le problème de l'anaphylaxie ; Doin, Paris 1924.
- MANQUAT. — Traité élémentaire de thérapeutique, 1911.
- MARTIN et PECHEROT. — Le novarsénobenzol dans les maladies typhoïdes du cheval. *Bull. Soc. Sc. Vet. Lyon*, mars 1920.
- MILIAN. — Localisations viscérales de l'arsenic dans l'organisme. *Rev. de Méd.*, 1922.
- MILIAN et SOLENTE. — Ictère toxique du Novarsénobenzol.
- MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Le 606, le foie et le rein. *Paris médical*, 16 juin 1912.

- MOTAS, PURICESCO et SACHELARIÉ. — Quelques essais de traitement de la maladie des chiens par le novarsénobenzol. *Archiva veter.* 1922, p. 165.
- MOUNEYRAT. — De la médication arsenicale. Thèse Paris 1902. Action du 606 à doses thérapeutiques sur le foie, le rein et les principaux organes. *Journ. Phys. et Path. Gen.*, février 1913.
- NEVERMANN. — Sur le traitement de la pneumonie infectieuse par l'arsénobenzène. *Berl. tierärztl. Wochens.*, 1912.
- NICAUD. — Ictères consécutifs au traitement par le néosalvarsan et le salvarsan. *Presse Med.*, 22 mai 1920.
- PANISSET L. et J. VERGE. — L'action anticoagulante du novarsénobenzol sur le sang des diverses espèces animales. *C. R. Sté Biol.*, 4 mars 1922, t. LXXXVI, p. 487.
- L. PANISSET et J. VERGE. — De l'action du novarsénobenzol chez le chien. *Extra. Rev. générale de Med. Veter.*, 15 mars 1922.
- PEISCH. — L'arsénobenzène dans la Brustseuche. *Zeitschrift für Veterinärk.*, oct. 1923, p. 1139.
- PERL. — Thérapeutique arsénobenzénique et pratique rurale. *Berl. Tierärztl. Wochens.*, 1913, p. 557.
- POENARU M. et VECCHIU. — Quelques cas de parésie nerveuse consécutive à la maladie du jeune âge, guéris par des injections intraveineuses de Novarsénobenzol. *Arch. Vet.*, 1923, n^{os} 2 et 3, p. 41.
- PERSSON. — Guérison d'un cas grave de coryza gangreneux par le novarsénobenzol. *Svensk Veterinärtidskrift*, 1920, p. 236.
- RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu quatre injections de novarsénobenzol. *Gaz. Hop.*, 1911.
- REIMERS. — Les préparations arsenicales dans le traitement des formes pectorales de l'influenza du cheval. *The veter. Record*, mars 1916, p. 400.
- REINECKE. — Traitement des chevaux pasteurelliques avec les solutions concentrées d'arsénobenzène. *Zeitsch. f. Veterinärk*, 1912, p. 88.
- RIPS. — La cure de l'arsénobenzène dans la Brustseuche. *Zeitsch. f. Veterinärk*, mars 1911, p. 113.
Les actions accessoires de l'arsénobenzène et la manière de les prévenir. *Berl. tierärztl. Wochen.*, 28 août 1913, p. 624.

- Les épiphénomènes dans la pasteurellose (Brustseuche) traités par l'arsénobenzène. *Zeitschrift für Veterinärk.*, août-sep., 1913, p. 368.
- ROBIN V. — Des médications nouvelles. *Rec. Med. veter.*, 15 oct. 1927.
- ROUSSEL. — Traitement de la paralysie rythmique du chien par l'arsénobenzène. *Bull. Soc. Centr. Med. Vet.*, 1913, p. 356.
- SCHNURER. — Les injections d'arsénobenzène dans la pneumonie infectieuse du cheval. *Oesterr. Wochens. f. Tierheil.*, 26 juin 1912.
- SCHWERDT. — La Brustseuche et le novarsénobenzol. *Zeitsch. f. Veter.*, nov. 1913, p. 476.
- SEZARY. — A propos du temps de saignement chez les sujets intolérants aux arsénobenzènes. *Soc. med. Hop.*, 2 juin 1922.
- STEINHAUSZ. — Rapport sur l'emploi de l'arsénobenzène dans la pneumonie septique des bovins. *Oesterr. Wochens. f. Tierheil.*, 15 mai 1913.
- TENDRON. — Etude comparative de l'élimination de l'arsenic après injections de divers médicaments arsenicaux. *Soc. Med. Hop. Paris*, 18 nov. 1910.
- TZANCK. — Incoagulabilité sanguine *in vitro* par les arsénobenzènes. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 22 janvier 1921.
- VAUTHEY Max. — Recherches cliniques et expérimentales sur le foie et l'arsenic. Applications à la thérapeutique arsenicale chez les hépatiques.
- VELU. — Traitement de la lymphangite épizootique par le novarsénobenzol. *Bull. Soc. Cent. Med. Vet.*, 1916, p. 152.
- VERCE J. et G. GUEUGNAUD. — Un cas d'hypothermie prolongée chez un chien. *Rev. Gen. méd. veter.*, 15 janvier 1923.
- VERGE J. — La formule leucocytaire du chien. *Rec. med. vet.*, 15 sept., 1925 et *Bull. Pathol. comp.*, 5 mai 1926.
- WALKIEWICZ W. — Le traitement de la lymphangite épizootique par le trypanobleu et le novarsénobenzol. *Wiadomosci Weterynaryjne*, fév. 1928, p. 41.
- WEILL et GUENOT. — De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par le dioxy-diaminoarsénobenzol, sang veineux rouge, hyperglobulie. Hyper-résistance. *Presse Med.*, 7 I. 1924.

WETTENGEL. — Influenza pertorale. Son étiologie et son traitement par le novarsénobenzol. *Tierärztliches Centralblatt*, 1^{er} juillet 1913.

Expériences sur le traitement par le Salvarsan de la pleuro-pneumonie contagieuse des chevaux dans l'armée. *Zeitschrift für Veterinärkunde*, déc. 1911, pp. 543-598.

WITKAMP. — Le traitement de la saccharomycose du cheval par le novarsénobenzol. *Nederlansh. Indishe Bladen voor Diergeneeskunde en Dierenteelt* (Java), 1925.

WIRTH. — Traitement de la pneumonie infectieuse du cheval par l'arsénobenzène. *Oesterr. Wochens. f. Tierheilk.*, 19 juin 1913.

•

TABLE DES MATIÈRES

I	Introduction	6
	Le Novarsénobenzol, ses applications dans le traitement des maladies du cheval.....	8
	La prétendue sensibilité exceptionnelle du cheval à l'action du Novarsénobenzol.....	9
II	De l'injection intraveineuse du Novarsénobenzol au cheval. Technique de l'injection	12
III	Suites de l'injection.....	15
	Les premiers travaux sur l'emploi du Novarséno- benzol chez le cheval. Les accidents et leur prévention.....	15
	Action du Novarsénobenzol sur le foie	19
	Intégrité de la fonction chromagogue du foie.....	19
	Action du Novarsénobenzol sur la vessie.....	20
	Action du Novarsénobenzol sur la peau.....	20
	Action du Novarsénobenzol sur les veines.....	21
	Action du Novarsénobenzol sur la température.....	21
IV	Action du Novarsénobenzol sur l'organisme.....	22
	1° Action générale.....	22
	2° Action sur le sang	22
	a) Vitesse de la sédimentation	22
	Appréciation de la vitesse de la chule	24
	b) Taux globulaire.....	25
	Evaluation du taux globulaire	25
	c) Coagulation	25
	d) Action sur les globules blancs	27
	Variations de la formule leucocytaire.....	27
	Extrait de nos observations.....	31
	Conclusions	47
	Bibliographie	51
